

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

Année scolaire 1910-1911. — N° 28

Travail des Laboratoires des Professeurs J. TEISSIER et A. MOREL

ÉTUDES

SUR LA

CONSTITUTION ULTRAMICROSCOPIQUE

des Cellules Animales

Ses Modifications EXPÉRIMENTALES ET PATHOLOGIQUES

EN PARTICULIER

Sous l'Influence de l'Hyperchloruration

THÈSE

PRÉSENTÉE

A LA FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

Et soutenue publiquement le 3 Décembre 1910

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

PAR

Philibert RUSSO

Licencié es-sciences

Élève de l'École du Service de Santé Militaire

Né le 12 Mars 1885, à Villefranche-sur-Saône (Rhône)



LYON

ASSOCIATION TYPOGRAPHIQUE

Rue de la Barre, 12. — H. GABRION, Directeur

1910

ERRATA

- P. 25, ligne 22, lire : Zsigsmundy.
P. 30, en note, le mot : gelidus, entre parenthèses.
P. 35, ligne 11, lire : C'est ce que l'expérience...
P. 37, en note, lire : Zsigsmundy et zymases.
P. 41, ligne 28, lire : disques.
P. 41, ligne 29, lire : ondes.
P. 46, lignes 6, 7 et 8 supprimer depuis : que le protoplasma à de même que.
P. 46, ligne 12, ajouter : présentent.
P. 57, ligne 2, lire : Gaidukov.
P. 57, légende, lire : lymphocyte et leucocytes surdilué.
P. 64, ligne 16, lire : changement.
P. 66, ligne 10, lire : voit.
P. 66, ligne 31, lire : flous.
P. 67, ligne 4, lire : plans.
P. 74, ligne 6, lire : j'ai opéré avec des sérums.....
P. 77, ligne 9, lire : thanatologique.
P. 79, ligne 16, lire : linnéenne.
P. 89, ligne 7, lire : (sels, antitoxines?).
P. 92, ligne 10, lire : ovalbumine.
P. 93, tableau de gauche, lire : 1 ‰.
P. 102, n° 50, lire : chimiques
P. 103, n° 63, lire : Siedentoff et Zsigsmundy.
P. 103, n° 64, lire : Zsigsmundy.
-



Digitized by the Internet Archive
in 2026

ÉTUDES SUR LA CONSTITUTION ULTRAMICROSCOPIQUE

des Cellules Animales

Ses MODIFICATIONS EXPÉRIMENTALES et PATHOLOGIQUES

en particulier sous l'influence de l'Hyperchloruration

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

Année scolaire 1910-1911. — N° 28

Travail des Laboratoires des Professeurs J. TEISSIER et A. MOREL

ÉTUDES

SUR LA

CONSTITUTION ULTRAMICROSCOPIQUE

des Cellules Animales

Ses Modifications

EXPÉRIMENTALES ET PATHOLOGIQUES

EN PARTICULIER

Sous l'Influence de l'Hyperchloruration

THÈSE

PRÉSENTÉE

A LA FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

Et soutenue publiquement le 3 Décembre 1910

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

PAR

Philibert RUSSO

Licencié ès-sciences

Élève de l'École du Service de Santé Militaire

Né le 12 Mars 1885, à Villefranche-sur-Saône (Rhône)



LYON

ASSOCIATION TYPOGRAPHIQUE

Rue de la Barre, 12. — H. GABRION, Directeur

1910

PERSONNEL DE LA FACULTÉ

MM. HUGOUNENQ DOYEN.
COURMONT (J.) ASSESSEUR.

PROFESSEURS HONORAIRES
MM. CHAUVEAU, AUGAGNEUR, MONOYER, SOULIER, TRIPIER
CAZENEUVE, LEPINE.

PROFESSEURS		MM.
Cliniques médicales.	{	ROQUE.
Cliniques chirurgicales		TEISSIER.
Clinique obstétricale et Accouchements		BARD.
Clinique ophthalmologique		PONCET.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques		JABOULAY.
Clinique des maladies mentales		FABRE.
Clinique des maladies des enfants		ROLLET.
Clinique des maladies des femmes		NICOLAS.
Physique médicale		PIERRET.
Chimie médicale et pharmaceutique		WEILL.
Chimie organique et Toxicologie		POLLOSSON (A.).
Matière médicale et Botanique		CLUZET.
Parasitologie et Histoire naturelle médicale		HUGOUNENQ.
Anatomie		MOREL.
Anatomie générale et Histologie		BEAUVISAGE.
Physiologie		GUIART.
Pathologie interne		TESTUT.
Pathologie et Thérapeutique générales		RENAUT.
Anatomie pathologique		MORAT.
Médecine opératoire		COLLET.
Médecine expérimentale et comparée		X.
Médecine légale		PAVIOT.
Hygiène		POLLOSSON (M.).
Thérapeutique		ARLOING.
Pharmacologie		LACASSAGNE.
		COURMONT (J.).
		PIC.
		FLORENCE.

PROFESSEURS ADJOINTS		MM.
Physiologie, cours complémentaire		DOYON.
Maladies des oreilles, du nez et du larynx, c. compl.		LANNOIS.
Pathologie externe, cours complémentaire		VALLAS.
Maladies des voies urinaires		ROCHET.

CHARGÉS DE COURS COMPLÉMENTAIRES		
Propédeutique chirurgicale	BERARD,	agrégé
Propédeutique de gynécologie	CONDAMIN,	—
Chirurgie infantile	NOVÉ-JOSSERAND,	—
Accouchements	COMMANDEUR,	—
Matière médicale	MOREAU,	—
Embryologie	REGAUD,	—
Anatomie topographique	PATEL,	—
Botanique	BRETIN,	—

AGRÉGÉS			
MM.	MM.	MM.	MM.
BARRAL.	GAYET.	LAROYENNE.	TAVERNIER.
SAMBUC.	PATEL.	NOGIER.	CADE.
MOREAU.	J. LEPINE.	LATARJET.	MOURIQUAND.
REGAUD.	VORON.	BRETIN.	ARLOING (F.).
NEVEU-LEMAIRE.	MARTIN (Et.).	LERICHE.	GUILLEMARD.
COMMANDEUR.	LESIEUR.	THÉVENOT.	

M. BAYLE, Secrétaire.

EXAMINATEURS DE LA THÈSE

MM. TEISSIER, Président ; A. MOREL, Assesseur,
MM. REGAUD et NOGIER Agrégés.

La Faculté de médecine de Lyon déclare que les opinions émises dans les Dissertations qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle n'entend leur donner ni approbation ni improbation.

A LA MÉMOIRE DE MES GRANDS PARENTS
DE FRANCE ET D'ITALIE

A MON PÈRE ET A MA MÈRE
BIEN AIMÉS

A CEUX DONT L'AMITIÉ ET L'AFFECTION
m'accompagnèrent jusqu'ici.

A mon maître vénéré :

MONSIEUR LE PROFESSEUR J. TEISSIER

Officier de la Légion d'Honneur

Associé National de l'Académie de Médecine

*dont la bonté fut toujours si grande pour moi
et qui voulut bien me faire le très grand honneur de
présider cette thèse.*

A mon maître et ami :

MONSIEUR LE PROFESSEUR A. MOREL

dont je n'oublierai jamais l'exquise bienveillance

A MONSIEUR LE PROFESSEUR RENÉ QUINTON

qui m'aida avec la plus grande amabilité

A MESSIEURS LES PROFESSEURS :

HUGOUNENQ

DEPÉRET

Doyen de la Faculté de Médecine Doyen de la Faculté des Sciences

A MESSIEURS LES PROFESSEURS :

R. DUBOIS, MORAT, GÉRARD, J. et P. COURMONT

ET A MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ
REGAUD

A MESSIEURS LES MÉDECINS-MAJORS :

LAFFORGUE, JOB, RIEUX,

*qui m'aidèrent de leurs conseils et de leurs bienveillants
encouragements au cours de mes études
ou dans la préparation de ce travail*

A tous ceux de

MES MAÎTRES CIVILS ET MILITAIRES

qui par leur bienveillance, leur amabilité, leur bonté, m'ont
facilité ma tâche.

A MES CAMARADES

dont la présence a mis trois ans de gaieté autour de moi.

SOMMAIRE

I^{re} SECTION. — DONNÉES EXPÉRIMENTALES

PREMIÈRE PARTIE. LES MOUVEMENTS CELLULAIRES

CHAPITRE I. — Le protoplasma.

1. Considérations historiques et bibliographiques.
2. Conditions et méthode d'observation.
3. Résultats généraux d'observation.
4. L'action de l'hydratation et de l'alcalinisation.
5. L'action de la déshydratation, des acides et des sels.
6. Description des grains du protoplasma.
7. Différenciation physique de quelques espèces de colloïdes existant dans le protoplasma.

CHAPITRE II. — Description de quelques types cellulaires.

1. Les leucocytes.
 - I. Le cytoplasma.
 - a) Zone périphérique.
 - b) Zone moyenne.
 - c) Zone périnucléaire.
 - II. Le karyoplasma.
 - a) Type opalescent.
 - b) Type tramulaire.
 - c) Type granulaire.
 - III. Quelques espèces.
2. Cellules des organes animaux.
 - a) Cellules hépatiques et rénales.
 - b) Cellules du thymus du corps thyroïde, de l'ovaire.
 - c) Muqueuse de l'intestin et de l'estomac, pancréas.
 - d) Endothélium artériel et épithélium pulmonaire.
 - e) Péritoine et épiploon.
 - f) Muscles lisses et striés.

DEUXIÈME PARTIE

LES CAUSES DE MODIFICATIONS DES MOUVEMENTS CELLULAIRES. — LE CHLORURE DE SODIUM

CHAPITRE I. — Les variations dues au NaCl.

- I. Le leucocyte en solution dans le sérum filtré.

- II. Le leucocyte en solution dans le NaCl à 6 ‰ ou l'eau de mer ramenée à ce taux.
- III. Le leucocyte en solution dans le NaCl à 3 ‰ ou l'eau de mer ramenée à ce taux.
- IV. Le leucocyte en solution dans l'eau distillée.
- V. Le leucocyte en solution dans le NaCl à 9 ‰ ou l'eau de mer ramenée à ce taux.
 - a) Période de début au moment de la mise en solution salée.
 - b) Période de ralentissement.
 - c) Période de luminescence du noyau.
 - 1. Noyaux sombres.
 - 2. Noyaux opalescents.
 - 3. Noyaux tramulaires.
 - 4. Noyaux granuleux.
 - d) Période d'immobilisation du cytoplasma.
 - e) Période de dissociation du cytoplasma.
 - f) Période de dissociation du noyau.
- VI. Le sérum physiologique artificiel.

CHAPITRE II. — Les variations dues à la température.

- 1. Température normale.
- 2. Hyperthermie.
- 3. Hypothermie.

CHAPITRE III. — Les variations dues aux corps gélifiant autres que NaCl.

CHAPITRE IV. — Les variations des cellules dissociées.

TROISIÈME PARTIE. RÉSUMÉ ET EXPOSÉ D'ENSEMBLE DE LA PREMIÈRE SECTION

II^e SECTION. — DONNÉES CLINIQUES

CHAPITRE I. — Le Chlorure de Sodium et les maladies où se rencontre la rétention chlorurée.

CHAPITRE II. — Considérations thérapeutiques.

CONCLUSIONS

INDEX BIBLIOGRAPHIQUE

AVANT - PROPOS

Dès la plus haute antiquité, l'homme a connu le sel, et aussi bien dans les Védas que dans la Bible, dans les récits d'Homère que dans les papyrus Egyptiens, nous trouvons à chaque instant qu'il est question du sel; soit dans les préparations alimentaires, soit dans les offrandes à la divinité, soit dans les cérémonies diverses qui se succédaient au cours de l'année.

Et dans toutes les langues indo-européennes nous retrouvons la même racine, **AL**, pour désigner cette substance, ce qui donne à penser que, dès l'origine, elle dut être considérée comme importante et que si la racine de son nom est commune à un groupe de peuples de même souche, c'est que cette souche possédait déjà dans sa langue cette racine pour désigner le sel.

Cette racine, d'ailleurs, peut donner des dérivés dans des langues où elle ne figure pas de façon primitive, parce que les peuples qui les parlent, ayant eu originairement une manière de se nourrir qui leur permettait d'absorber assez de sel par celui contenu normalement dans leurs aliments, n'avaient nul besoin de leur en ajouter et ne s'occupaient point de cette substance. — Ainsi c'est de la racine latine **SAL** que sont venus : le français **SEL**, l'italien **SALE**, le provençal **SAOU**, l'espagnol **SAL**, etc., et indirectement par adaptation ultérieure, l'allemand **SALZ** et les formes germaniques qui s'y rattachent. — Mais allons plus loin, qu'est le mot grec **ἅλς** sinon la même racine que **SAL**, avec modification consonnale, et plus haut encore, nous retrouvons la même racine ou du moins une fort voisine, qui reparait dans l'adjectif **लवण** (*lâvana*) Et même une remarque nous attire.

Quelle ressemblance entre ce mot **लवण** et le mot **लट्** (*lât*) vivre! — Est-ce que déjà ces hom-

mes, très primitifs pourtant, n'auraient pas pressenti la relation intime qui existe entre le sel et la vie? — Et d'ailleurs combien, un peu partout, le mot qui désigne le sel est bref, simple, primitif, dirais-je, comme ceux qui désignent la vie et ses actes essentiels, que ce soit le

מֶלַח

melah des

hébreux, le

مِلْح

(mèlh) des arabes, le

鹽

yên des

chinois, ou le **SAL** des latins, toujours la même forme simple et brève comme un cri spontané. — Et dans les langues d'Europe, une communauté de forme absolument nette. Sal, Sel, Saou, Sale, la Sal, *сѣлъ*, der Salz, etc., telle est la forme toujours dérivée de la même racine que nous offre dans les langues indo-européennes, le mot désignant le sel. Toutefois les peuples méridionaux, ceux qui vivaient sur les bords de mer salée, de la Méditerranée ont semble-t-il plus que les autres connu et employé le sel.

On sait, en effet, que les peuples chasseurs et carnivores emploient peu le sel, les agriculteurs et herbivores l'utilisent beaucoup plus. Bunge avait même tenté d'expliquer ces faits par une théorie sur laquelle nous n'insisterons pas. R. Quinton en ayant nettement montré l'insuffisance.

Mais aussi, les peuples chasseurs du Nord, les Anglo-Saxons, les Teutons, les Slaves, n'ont-ils point de mot primitif à racine indogermanique et à forme adéquate au génie de leur langue pour désigner le sel : ils ont emprunté à la souche latine le mot **SAL** et l'ont adapté par une terminaison spéciale à leur langue.

En réalité, tous, aussi bien carnivores qu'herbivores, terriens que marins, ont utilisé le sel dans leur alimentation — Mais alors que les uns le trouvaient tout préparé dans la chair et surtout dans le sang des animaux qu'ils mangeaient, les autres l'ajoutaient aux plantes dont ils se nourrissaient.

Pourquoi donc ce besoin de sel ? R. Quinton, dans son ouvrage sur l'Eau de Mer, Milieu Organique, démontre d'une façon nette que si l'homme a besoin de mêler à ses aliments du NaCl ou d'absorber des aliments qui en contiennent, cela tient simplement à ce que le taux de ce sel dans l'orga-

nisme ne doit pas tomber au-dessous d'une certaine valeur, sinon l'organisme dépérit et, lorsque la baisse du NaCl, ainsi d'ailleurs que celle des autres sels du milieu intérieur de l'organisme atteint une valeur suffisamment faible, le sujet meurt.

Lorsque je commençai les travaux exposés dans cette thèse, j'ignorais les recherches de Quinton et les lois qu'il avait découvertes, mais j'avais suivi avec intérêt les recherches de mon maître, Monsieur le Professeur J. Teissier, sur les conditions cliniques de l'action du NaCl dans les néphrites, les épanchements, les œdèmes.

Monsieur le Professeur J. Teissier avait dès longtemps pensé que le phénomène de la rétention chlorurée observée dans le mal de Bright (et auquel lui-même, après MM. Widal, Javal, Lemierre, Achard, etc., fit à juste titre jouer un si grand rôle dans la production des œdèmes, relevait bien moins d'un défaut d'élimination des chlorures que d'une fixation de ces chlorures dans les tissus) grâce à une absorption ou à une combinaison de ces chlorures avec les albumines. C'est dans l'espoir de démontrer la réalité de cette conception qu'il inspira la thèse de Pigaché, lequel constata que le chlorure de sodium du sang ne peut pas être complètement extrait par dialyse; Miorcec, Duclaux, Raynaud travaillèrent dans le même ordre d'idées. Puis, Morel et Duclaux constatèrent que le chlorure de sodium du sérum, dialyse moins facilement que celui d'une solution aqueuse simple. Moi-même avec Monsieur le Professeur Morel nous répétâmes des dosages directs de NaCl dans les albumines du sérum coagulées, mais ne pûmes déceler la présence du chlorure de sodium fixé par les albumines. M. Morel en conclut que les relations entre les albumines et le NaCl doivent être d'ordre physique (44 ter).

Or, à ce moment je m'occupais, en collaboration avec Monsieur le Professeur Morel et sous sa direction, de recherches relatives à divers colloïdes. Nous avions employé dans ce but l'ultra-microscope. Monsieur le Professeur Morel me conseilla alors de rechercher si la forme physique observée à l'ultra-microscope de ces albumines n'était pas modifiée par l'adjonction ou la soustraction

de NaCl. Je fis des recherches dans ce sens et obtins quelques résultats qui furent présentés à la Société de Biologie. Mais il me sembla qu'il serait intéressant de regarder plus loin, et j'eus l'idée d'étudier l'influence de ces variations du chlorure de sodium non plus sur les albumines des liquides, mais sur les cellules. Puis, cette recherche m'entraîna à diverses investigations connexes, et surtout m'obligea à observer d'abord la constitution intime des cellules à l'état normal pour en décrire ensuite les différentes modifications possibles.

J'accumulai un certain nombre d'observations qui furent présentés à la Société médicale des hôpitaux de Lyon et à la Société de Biologie et c'est à peu près à ce moment que j'eus connaissance d'un ouvrage de Gaidukov, paru à Iéna en mars 1910, où des études ultramicroscopiques sur des cellules végétales étaient exposées, et j'eus le plaisir de voir que mes constatations se trouvaient corroborées par celles de cet auteur, autant du moins que ce qui est vrai pour une cellule végétale peut l'être pour une cellule animale.

A peu près en même temps aussi, j'avais connaissance des lois de Quinton et de ses démonstrations, touchant le rôle des sels dans l'organisme; je me trouvai dès lors soutenu dans mes recherches. Tous les faits que j'avais vus dans les cellules se trouvaient être l'explication exacte et directe des faits vus par Quinton chez les animaux considérés dans leur ensemble et je constatai que les expériences de Quinton se trouvaient en relation directe avec les observations formulées par M. le Professeur Teissier et avec mes examens ultramicroscopiques.

M. Teissier, en effet, avait vu que dans les néphrites, les épanchements, les œdèmes divers, le NaCl peut s'accumuler indépendamment de la rétention dans le milieu intérieur de l'organisme. Quinton avait démontré que, lorsque le milieu intérieur de l'organisme contient un taux de NaCl différent du taux naturel, l'organisme cesse de fonctionner normalement.

J'avais vu que toute modification dans le taux de NaCl du milieu intérieur de l'organisme modifie l'état physique des cellules et que la mort de la cellule ou sa moindre vita-

lité sont précisément dues à ce changement d'état physique.

Grouper ces trois ordres de faits pour montrer quelle est la fonction réelle du NaCl dans l'organisme normal ou pathologique, telle est la voie qui, dès lors, m'était tracée.

J'ai voulu, pour que tous ces points fussent clairs, montrer ce qu'est, au point de vue de sa constitution physique, la cellule normale, faire voir ce qu'elle devient lorsque varie la teneur en NaCl du milieu où elle vit, montrer par des exemples cliniques, pris autour de moi, comment se manifeste cette action du NaCl en solution trop concentrée, non plus *in vitro*, mais *in vivo*, et enfin tenter, non une explication mais une simple hypothèse sur les causes qui peuvent expliquer cette nécessité du maintien à une valeur constante du taux de NaCl dans le milieu intérieur de l'organisme humain.

Mais, au cours de mes examens de cellules, j'avais constaté que le NaCl n'entrait pas seul en jeu. Sans parler de la chaleur exagérée, des toxines, des produits microbiens divers qui tuaient rapidement les cellules qui leur étaient soumises, il y avait un autre facteur qui se montrait comme des plus importants : l'alcalinité.

Ni les auteurs qui s'étaient occupés des néphrites, ni Quinton, n'avaient, que je sache, attiré l'attention sur ce point. J'ai donc cru devoir faire figurer l'alcalinité à côté du NaCl, et j'ai vu que, de même que pour le NaCl il fallait, pour le phosphate de soude, une valeur fixe, pour assurer le fonctionnement normale des cellules.

Ce qui va suivre est donc un exposé :

1° De la nécessité d'une *constante de salure* et d'*alcalinité* du milieu intérieur de l'organisme pour assurer la vitalité maxima des cellules de celui-ci ;

2° Des moyens thérapeutiques de réaliser cette constance ;

3° Des conséquences de son non maintien chez certains brightiques et chez divers malades atteints d'épanchements ou d'œdèmes.

J'ai reçu, pour ce travail, les plus précieux secours de ce maître si bienveillant et si bon qu'est M. le Professeur J. Teissier, qui me suggéra l'idée d'appliquer au sang des brightiques mes recherches ultramicroscopiques de M. le

Professeur Quinton dont l'amabilité pour moi fut extrême, et de M. le Professeur A. Morel, qui m'a, depuis plusieurs années, accueilli dans son laboratoire et daigna m'accorder une amitié qui fut pour moi un grand appui moral.

D'excellents enseignements me furent aussi donnés par MM. les Professeurs R. Dubois, Regaud et P. Courmont.

Le Professeur Offret et le Docteur Sarvonnat, les Médecins-majors Job, Lafforgue, Raymond, Rieux voulurent bien me communiquer des appareils, des résultats de dosages, des observations de malades. Enfin je tiens à remercier Antoine Belotel de l'aide matériel qu'il m'a fourni.

A tous j'adresse ici mes remerciements les plus vifs, ainsi qu'à ceux : maîtres, anciens, camarades et amis dont les enseignements, la bienveillance ou l'affection m'ont accompagné sur mon chemin.

P. R.

Lyon, le 3 novembre 1910.

PREMIÈRE SECTION

DONNÉES EXPÉRIMENTALES

PREMIÈRE PARTIE

LES MOUVEMENTS CELLULAIRES

CHAPITRE PREMIER

Le Protoplasma

Avant d'aborder l'étude détaillée des éléments des cellules vivantes, il est nécessaire de jeter un coup d'œil général sur la matière qui les constitue de rechercher les caractères généraux de cette matière, et les diverses notions que l'on en a eu.

1. CONSIDÉRATIONS HISTORIQUES ET BIBLIOGRAPHIQUES.

Depuis l'époque où Lœwenhoek et Louis Hamm découvraient les hématies nucléées et les spermatozoïdes, jusqu'au jour où Dujardin décrivit dans les cellules une gelée diaphane, homogène, élastique et contractile, capable de changer de forme, d'émettre des prolongements, de se déplacer (6), rien n'avait été vu de la constitution de la matière vivante. Mais à partir de ce moment, on connut quel est l'élément essentiel de la cellule. Ce n'était plus la membrane, mais ce qu'elle enveloppait, et on tenta d'établir la nature et la constitution de cette matière vivante, de ce *protoplasma* comme le nomma Purkinje en 1840.

Toutefois, l'on a dit que les différences entre les protoplasmas des différentes espèces de cellules étaient telles que la seule définition commune que l'on puisse donner du protoplasma était : Le protoplasma cellulaire est une masse

plasmatique individualisé [par un noyau — ainsi voici ce qu'en pense Branca (6). « Quand on compare le protoplasma dans une série de cellules différentes, ou dans une même cellule aux divers stades de son évolution, on ne manquera pas d'être frappé de la diversité des aspects de ce protoplasma ; on arrivera à cette notion que le protoplasma se présente sous des formes d'une infinie variété. »

« On a tenté de dégager ces multiples protoplasma, de leurs parties différenciées et de leurs enclaves, pour arriver à une conception d'un protoplasma « base physique de la vie » (Huxley) commun à tous les êtres vivants ; mais cette notion d'un protoplasma unique est une notion théorique contredite par les faits d'observation . » (6). Ce n'est qu'en 1875 que Le Dantec déclara enfin, que ce qui est commun à toutes les cellules ce n'est pas une forme de la matière vivante, mais une fonction dans le sens chimique du mot : la fonction protoplasmique, notion admise aujourd'hui par tous. — Mais comme jusqu'alors on estimait que cette base commune était non point fonctionnelle, mais morphologique, on a longtemps discuté sur la structure du protoplasma. Maggi (1867), Arndt, H. Martin, Altmann, pensent qu'il est formé de grains. Ils le considèrent comme granulaire. Flemming (1878), Ballovitx, Schneider, admettent la constitution filaire. A côté de ceux-là, Heitzmann (1873), Von Beneden, Cornoy, le croient réticulaire ; enfin Rouget, Künstler (1882), Bütschli, pensent que le protoplasma est alvéolaire. Mais si « toutes ces structures du protoplasma sont réelles » (6) et si, dans ces conditions appropriées, on peut toutes les observer, il n'en est pas moins vrai que d'aucune on ne peut dire : c'est là ce que ressemble le protoplasma vivant, puisque toutes sont obtenues par des colorants qui modifient par le fait même qu'ils le tuent, ce protoplasma, et peuvent rendre semblables des éléments différents.

Il fallait donc pouvoir observer les protoplasmas vivants et par une méthode qui permit d'en distinguer les éléments et la structure comme le permettent les colorants, et au moins, sans toutefois les modifier comme eux, ni leur ajouter des éléments étrangers comme les colorants vitaux.

Cette méthode a été trouvée le jour où Siedentopf et Zsigmondy firent connaître leur découverte de l'ultramicroscope (63). Malheureusement pendant bien longtemps les physiciens seuls s'occupèrent d'ultramicroscopie et d'éclairage latéral sur fond noir — Depuis Cotton et Mouton, surtout de nombreux travaux physiques sur l'ultramicroscopie firent leur apparition et en 1905 on vit des publications importantes. — Au contraire rien de bien saillant ne se montre en biologie avant 1906-1907. Puis tout une série de productions paraît et ils font à partir de ce moment citer : Gaidukov (1906) qui étudie les caractères des cellules végétales et des bactéries, puis les fibres végétales. Ræhlman qui, à ses études physiques de 1905, joint des études biologiques sur l'albumine. Michaelis (44), Much, Römer, Siebert, qui s'occupent de divers colloïdes de l'organisme, Mayer (42) (1906), qui étudie le plasma sanguin, Lemanissier (40) qui étudie le lait et le sang, Aggazzoti qui s'occupe de digestion (190) et bien d'autres encore.

Parmi ces auteurs, les uns se sont occupés de recherches plutôt physico-biologiques, les autres de recherches franchement biologiques. C'est à ces derniers surtout que je me suis référé lorsque j'ai entrepris des recherches que j'expose plus loin. Parmi eux je puis indiquer surtout Gaidukov dont le livre parut au moment de mes principales expériences et me donna le plaisir de constater, que bien qu'ayant laissé de côté toute question physico-chimique, et n'ayant étudié que la morphologie, il avait, dans ses observations sur les cellules végétales, constaté quelques points morphologiques et cinétiques analogues à ceux que j'ai observés sur les cellules animales, et que ce qu'il a vu chez les algues et les végétaux inférieurs se trouve en parfait accord avec ce que j'ai vu moi-même chez eux.

2. CONDITIONS D'OBSERVATION

Il est bien évident que voulant étudier des cellules vivantes, je suis obligé pour les observer de façon satisfaisante, de les placer dans un milieu qui soit, ou celui-là même où elles vivent normalement, ou

du moins un milieu qui s'en rapproche beaucoup. Pour les leucocytes, pour les cellules de l'organisme animal, cellules délicates dont le milieu vital est complexe, il faut les plus grands soins dans le choix du liquide d'observation si l'on ne veut s'exposer à des insuccès. J'ai eu recours à diverses solutions qui toutes m'ont donné de bons résultats. Un premier liquide est constitué par du sérum sanguin débarrassé des matières albuminoïdes de la façon suivante : Prendre un litre de sang non défibriné, enlever le caillot. Par un chauffage très doux coaguler toutes les albumines du plasma en ayant soin de *ne jamais dépasser 80°*. Fragmenter le produit obtenu, le presser, recueillir le liquide qui s'échappe, le filtrer plusieurs fois. Le renfermer aseptiquement en flacons aseptiques bien à l'abri de l'air ; il se conserve bien. Essayer ses propriétés sur des leucocytes, si ces derniers vivent bien (j'expliquerai plus loin comment le reconnaître), c'est que le liquide est bon. Sinon, c'est que le liquide a été trop échauffé ; pour une raison qui m'échappe, il est devenu toxique, comme l'a vu Quinton pour l'eau de mer stérilisée.

Ce sérum *désalbuminé* constitue le liquide A.

On peut aussi préparer une solution avec :

Eau de pluie filtrée . . .	1000	} 9,05 de sels
NaCl	6	
KCl.	0,5	
So ⁴ K ²	0,25	
Po ⁴ HNa ²	0,5	
Na ² O	1,2	
Po ⁴ HCa.	0,3	
(Po ⁴) ² Mg ³	0,3	

Filtrer soigneusement le liquide qui est trouble.

Cette solution est un peu plus chargée en sels que ne l'est en moyenne le sérum sanguin puisqu'on admet ordinairement avec Gamgee, Schmidt et Lehmann, que le plasma contient 8,55 de sels et que d'ailleurs l'hémolyse ne se produit pas à 7,5 ou 7 %. Il convient donc, lorsque la solution est prête et pour éviter certains inconvénients que j'exposerai plus tard, de la diluer *de 1 ou 2 dixièmes*, c'est-à-dire de lui ajouter 100 ou 200 c^{m3} d'eau distillée.

Vérifier comme pour le liquide A, la toxicité qui peut parfois se montrer. Cette solution constitue le milieu B ; j'emploie l'eau de pluie filtrée par ce que l'eau distillée est très souvent toxique.

Un troisième procédé consiste à employer le plasma de Quinton qui m'a donné des résultats excellents.

Ce *plasma marin* constitue le liquide C. Enfin le procédé le plus simple, le plus rapide, celui qui m'a donné les résultats les plus commodes à contrôler est une solution de sel marin dans l'eau pure à raison de 6 NaCl pour 1000 H²O le tout légèrement alcalinisé. Ce liquide constitue le milieu D.

Les deux premiers, quoique très satisfaisants lorsque aucun défaut de préparation ne vient les rendre inutilisables n'ont pas grand emploi, car trop souvent des causes que je n'ai pas pu définir les rendent toxiques et leur préparation est longue et minutieuse.

Au contraire, les liquides C et D sont extrêmement satisfaisants. Le premier fournit aux cellules animales un milieu que nous savons depuis Quinton (48)

être identique à leur milieu vital, le second leur fournit un milieu où le sel essentiel à leur vie se trouve dans la même proportion que dans le sérum sanguin et il se prépare avec la plus grande facilité.

Ce sont ces deux liquides que j'ai surtout employés. C'est donc dans un petit tube à séro-réaction contenant X gouttes de l'un des deux liquides A B C ou D que je reçois I goutte de sang pour étudier les leucocytes.

C'est sur une lame à concavité contenant quelques gouttes de l'un de ces quatre liquides que je dissocie les cellules que je veux observer.

Et lorsque ces opérations sont faites, je place quelques gouttes du liquide tenant en suspension les objets que je veux étudier sous l'ultramicroscope.

Tout est prêt pour l'observation. Je descends alors l'objectif au moyen de la vis micrométrique jusqu'au contact du liquide et je le fais plonger plus ou moins suivant que je veux observer telle ou telle région du liquide.

Jamais je n'emploie de lamelles. J'ai ainsi l'avantage de diminuer considérablement la gêne produite par les poussières et, de même, la concavité me permet de mettre au point à la hauteur qui me convient dans le liquide.

Je ne pense pas nécessaire d'entrer ici dans une description physique de l'ultramicroscope, description qui sortirait du cadre de cet exposé purement biologique et dont les détails pourront être trouvés excellemment décrits dans l'ouvrage de Cotton et Mouton. Je rappellerai donc brièvement que le prin-

cipe de l'ultramicroscope est le phénomène de la tyn-dalisation, c'est-à-dire le phénomène qui rend visibles les grains de poussière éclairés par un rayon de soleil dans une chambre obscure ou une suspension d'argile dans l'eau lorsque l'on fait traverser cette eau par un rayon lumineux. Lorsqu'une solution contiendra des corps en suspension et qu'on éclairera cette solution vivement en la faisant se détacher sur un fond noir, les corps en suspension deviendront nettement visibles. Si on observe une solution contenant des grains très fins dans ces conditions et avec un microscope, on verra ces grains très fins se détacher lumineux et si même les dimensions réelles des grains dépassent la limite de séparation, c'est-à-dire la visibilité du microscope ordinaire, leur éclat, leur luminosité les rendront encore visibles, comme nous voyons la nuit les étoiles que seules leur clarté nous révèle, car leurs dimensions apparentes ne peuvent être mesurées au moins pour la plupart d'entre elles. Divers appareils ont été construits dans le but de réaliser l'éclairage décrit plus haut. Tous procèdent soit de celui de Siedentopf et Zsigmondy, soit celui de Cotton et Mouton, ce sont des prismes à double réflexion, des condenseurs paraboliques ou sphériques.

J'ai employé le condenseur sphérique de la maison Leitz de Wetzlar, qui m'a donné d'excellents résultats. Mais il est nécessaire de bien définir ce que j'ai recherché avec cet appareil, pour éviter que l'on ne me reproche d'employer à tort le mot *ultramicroscopie*. En effet, primitivement, l'ultramicroscope était

un appareil permettant d'observer des éléments non visibles au microscope. Puis pour éviter une longue périphrase et désigner brièvement le *mode d'éclairage latéral sur fond noir*, on employa ce mot dans cette acception nouvelle. C'est celle où le prend Gastou, c'est aussi celle où je le prends moi-même ici.

Je pense que le mouvement en faveur de l'ultramicroscopie ne peut faire que s'accroître, étant donné surtout l'importance que prend ce mode d'investigation depuis les expériences faites par divers auteurs sur la recherche des microbes et du *treponema pallidum*, en particulier depuis que l'on sait la possibilité d'étudier, comme je l'ai pu faire après d'autres, la constitution intime des cellules.

Cette constitution intime, en effet, peut être observée non plus après des modifications dues à des colorants divers, mais telle qu'elle existe normalement dans le protoplasma vivant et il ne peut plus être alors question de structure alvéolaire, filaire ou autre. On ne peut plus de ce protoplasma *vivant* apercevoir à l'ultramicroscope que des grains (1), grains qui se meuvent en divers sens et de diverses façons, qui ne cessent de se montrer à l'état de grains libres et ne prennent de groupements spéciaux qu'à la mort. Cette donnée est bien en accord avec ce que dit Le Dantec, puisqu'elle ne fait que présenter une disposition apte à faciliter par un minimum de masse toute espèce de

(1) Cette opinion est combattue par A. Mayer. Je montrerai plus loin ce que j'entends par ces grains.

mouvements des éléments organiques du protoplasma les uns par rapport aux autres, c'est-à-dire à faciliter les réactions qui se passent à son intérieur par le brassage continu des corps réagissant. Ce n'est pas une disposition morphologique définie, c'est un rapport de corps réagissants, apte à assurer une fonction chimique. J'admets donc dès le début de cet exposé et comme d'ailleurs les ultramicroscopistes qui n'ont précédé, la structure granulaire du protoplasma comme structure normale et vitale de ce protoplasma.

Mais pour observer cette structure, pour en étudier les particularités et savoir les modifications qu'elle présente sous diverses actions, il faut non seulement l'ultramicroscope mais une lumière spéciale. Je dois donc décrire brièvement le dispositif d'éclairage que j'ai utilisé.

1° Une lampe à arc de 20 ampères environ, ou la lumière solaire m'a servi de source éclairante.

2° Devant la source lumineuse, un ballon de verre rempli d'eau chargée d'alun joue à la fois le rôle de condenseur de lumière et d'absorbant de chaleur.

3° Derrière le ballon je place un microscope ordinaire muni du condenseur ultramicroscopique de la maison Leitz (Condensor für Dunkelfeldbeleuchtung) et possédant un objectif à immersion. Cet objectif doit en outre être muni d'un diaphragme intérieur destiné à éviter la diffusion des rayons, diffusion extrêmement gênante et qui empêcherait toute vision nette.

Ces conditions d'expérimentations réalisées, je me

propose essentiellement d'étudier les conditions qui régissent les mouvements des grains du protoplasma, l'influence sur ces mouvements, qui sont l'expression la plus précise de la vie de ce protoplasma, des divers agents susceptibles de les modifier.

Je précise ce point, car des communications présentées il y a quelque temps par moi à la Société de Biologie, furent repoussées par M. A. Mayer avec des arguments et dans une discussion dont je n'ai pu avoir que l'écho par une lettre adressée à ce sujet à M. le Professeur Morel et où M. Mayer me reprochait d'avoir indiqué comme *spécifiques* de certains colloïdes de l'organisme certains aspects ultramicroscopiques de leurs grains, m'objectant que suivant les conditions d'expériences ces aspects changeraient. — En réalité M. Mayer me parlait de conditions qui ne peuvent même venir à l'esprit d'un médecin, comme de gélatine lavée à l'eau distillée, ou de solution acide d'ovalbumine, etc. — Il est bien clair que de telles conditions ne sont jamais réalisées dans l'organisme, mais puisque l'erreur d'interprétation a pu être commise, je tiens à éviter qu'elle se renouvelle. — Lorsque je décrirai dans ce travail un point quelconque, il est bien entendu que l'expérience a toujours lieu dans des conditions *biologiques*, dans un milieu capable d'assurer la *vie cellulaire* et sous des influences *extrêmement faibles d'agents extérieurs*.

Je considère en premier lieu le protoplasma *vivant* ou les albumines *circulantes* du milieu intérieur; si je considère des éléments morts, c'est en dehors des grosses actions chimiques (sauf dans quelques cas où

je l'indiquerai expressément). — J'étudie cette chose si délicate qu'est le protoplasma et dont les conditions de vie sont influencées par quelques dixièmes de degré de chaleur, ou quelques dix millièmes de concentration saline, j'étudie un hydrosol éminemment instable, et ce que j'observe n'a rien de commun avec l'étude des albumines isolées par réactions chimiques sur grande masse, par épuisements à l'alcool, aux acides ou aux sels concentrés, il est donc bien entendu que toute objection semblable à celles que me fit M. Mayer perd, par nature même, toute valeur. — Je le répète, mon but est d'étudier l'action des variations infiniment petites des agents extérieurs sur les conditions de vie du protoplasma. Et d'ailleurs ne semble-t'il pas logique que l'on doive, pour un corps aussi minuscule qu'un leucocyte par exemple, employer autre chose que de l'alcool ou du NaCl à dose forte si l'on veut l'étudier, l'observer, le voir vivre ?

Cela posé, je puis commencer la description de mes observations et de mes expériences.

3. RÉSULTATS GÉNÉRAUX D'OBSERVATIONS

J'ai, à l'aide de cette méthode étudié les espèces diverses de cellules qui vivent soit directement, soit indirectement, dans le sérum (le milieu marin de Quinton), et j'ai constamment trouvé, *pourvu que je ne sorte pas des conditions du milieu vital*, que les cellules se montraient sous l'aspect de petites masses remplies de granulations plus ou moins fines, plus ou moins mobiles, plus ou moins lumineuses, mais *toujours*, sur la cellule vivante, dans les condi-

tions qui lui sont normales, j'ai vu le protoplasma apparaître comme granuleux, et surtout le cytoplasma. Cet aspect granuleux est exactement celui que présentent les hydrosols (1) obtenus avec divers colloïdes, et dont je vais parler plus loin. La seule différence, c'est que les grains semblent plus volumineux, plus rapides que dans les hydrosols obtenus avec les substances albuminoïdes chimiquement définies, obtenues elles-mêmes en partant des cellules et préparées dans le même milieu que celui où se trouve cette cellule (liquides A, B, C ou D). Peut-être ce fait tient-il à ce que le liquide d'imbibition cellulaire diffère assez fortement chimiquement du milieu ambiant. Ainsi, je considère que le protoplasma est un hydrosol, car il en présente les caractères ultramicroscopiques d'une façon indubitable et constante. Toutefois, lorsqu'il meurt, il peut offrir deux aspects opposés; il peut, soit passer à l'état d'hydrosol (2) extrêmement liquide, soit au contraire à l'état d'hydrogel. Ces deux réactions opposées se produisent, la première sous l'action de la surhydratation, des *alcalis*, la seconde sous celle des *acides* ou des *sels*, j'en étudierai plus loin le mécanisme détaillé.

Lorsque le protoplasma meurt par gélification, lorsqu'il passe à l'état de gel, on peut voir se produire un phénomène du plus haut intérêt. Au moment où se fait la gélification, on voit des granules très fins s'échapper du corps cellulaire, se disperser

(1, 2) Mots de composition hétérogène créés par les auteurs qui se sont occupés de pseudo-solutions, du grec *ὑδωρ* et des radicaux latins *sol* (solvere) et *gel* gelidus.

dans le liquide ambiant, et repasser ainsi à l'état hydrosol. Ils constituent une partie réversible. Les autres, au contraire, demeurent groupés et immobiles ; ils constituent une partie irréversible.

Ces faits ont été vus, du moins en partie, par Gaidukov, qui les a décrits d'une façon telle que je crois devoir le citer textuellement : « Si j'ai bien vu le protoplasma, à l'éclairage sur fond sombre, il m'apparut surtout comme un hydrosol. De toutes parts il montrait de petites particules animées de mouvements Browniens ; entre le plasma granuleux (endoplasma) et le plasma hyalin (ectoplasma) il n'y avait pas de différence (1). Seules quelques portions de protoplasma qui contiennent en plus grande quantité des grandes particules (Microsomes) ne peuvent plus être décrites comme un hydrosol, mais doivent l'être déjà comme une suspension. Je vis que les particules, dans le protoplasma, se réunissaient, se séparaient et que leur nombre augmentait ou diminuait.

De toutes ces apparences je conclus que le protoplasma de quelques cellules vivantes, observé par moi, présente un complexe d'hydrosols. » (Gaidukov : Ultramicroscopie, p. 61).

De même, plus bas, cet auteur décrit le phénomène de la réversibilité et de l'irréversibilité. Toutefois il ne semble pas avoir étudié l'action des alcalis et de l'eau pure et le passage à l'état d'hydrosol.

La mort par dilution extrême de l'hydrosol est un phénomène très important, car elle permet par une étude soigneuse de se rendre compte de ce fait que

(1) Cette opinion ne me semble pas en concordance avec mes expériences, comme je le montrerai plus loin. Sans doute, endo et ecto-plasma sont analogues, mais les grains sont disposés de façon différente et se meuvent différemment dans l'un et dans l'autre plus liquide sous l'action de cette eau et de ces alcalis.

le protoplasma peut cesser de se présenter sous la forme de protoplasma vivant *sans cesser pour cela d'être un hydrosol*, et ces curieuses variations d'aspect sont propres au bioprotéon (15). En effet, Gaidukov constate que le protoplasma est enveloppé par une partie différenciée du protoplasma exonucléaire qui n'est autre que la membrane plasmatiche. Selon lui, et son opinion est entièrement conforme à ce que j'ai vu, le protoplasma baignant dans un milieu contenant des sels où des acides se transforme en hydrogel superficiellement, et ce gel constitue la membrane plasmatiche. Si une solution de continuité se produit dans cette membrane, elle est immédiatement obturée par une nouvelle gélification. Il en est de même pour les formations intracellulaires, les enclaves salines ou acides qui provoquent, par le même mécanisme, la formation des vacuoles qui les contiennent.

Tous ces points étant acquis, si je place des cellules (leucocytes, par exemple) dans une solution contenant des sels divers, suivant la quantité de sels contenue, l'état des leucocytes va changer. Si je prends comme liquide d'expérience l'un des liquides A, B, C ou D le leucocyte va conserver son aspect normal. Si, au contraire, il est placé dans l'un de ces liquides, mais avec une légère surcharge saline, de préférence une surcharge en NaCl, il va se produire une véritable coagulation de la masse, un passage de l'état hydrosol à l'état hydrogel. Cependant, outre les grains qui se groupent et se coagulent, et dont le mode et les conditions de réunion vont être

détaillés plus loin, d'autres grains se présentant de façon tout à fait différente, existent dans la cellule. Ceux-là, dès le début de la gélification de la plus grande partie du protoplasma, s'évadent de la cellule et diffusent dans le liquide ambiant. C'est là le cas que j'envisageais plus haut : mort par gélification avec retour de la partie réversible du protoplasma à l'état d'hydrosol. Mais, considéré dans son ensemble, ce phénomène est déjà assez important pour que, sans attendre d'en connaître les détails, je tâche, de montrer quel il est et comment il est en relations avec les propriétés générales de la matière vivante.

Le plus souvent lorsqu'on parle de modifications diverses, de propriétés appartenant en propre aux albuminoïdes, on envisage des caractères se manifestant sur des albumines hors des cellules où elles existent normalement, isolées par des procédés chimiques et comme je le ferai voir plus loin présentant des caractères optiques spéciaux que nous ne constatons jamais dans les albuminoïdes de la cellule vivante. Ces albuminoïdes libres, isolés de l'organisme réagissent soit physiquement, soit chimiquement à des actions d'importance définie, variables en nature et en grandeur suivant les espèces, mais toujours assez importantes comparativement aux actions que je mets en jeu à l'égard des substances existante dans la cellule vivante et dont la description sera donnée plus loin.

Alors que par exemple certaines albumines libres seront coagulées et séparées in vitro par du NaCl à 50 ‰ ou du $\text{CH}^3\text{-COO H}$ normal, du NaCl à

6,5 ‰ ou du $\text{CH}^3\text{-COO H}$ à 0,1 ‰ suffiront pour modifier profondément l'état physique des cellules vivant pour atteindre dans leur fonctionnement essentiel les différentes propriétés qu'elle possède et la faire passer à l'état de chose indéterminée, de masse d'albuminoïdes inertes.

Le point essentiel que le procédé d'investigation que j'ai employé m'a permis de mettre en lumière, n'est donc pas tant une description sous une forme nouvelle de diverses cellules, pas tant une interprétation de leurs détails histologiques, qu'une donnée précise sur la façon intime dont agissent à doses infinitesimales les corps introduits dans l'organisme, doses dont dépend souvent plus que de bien d'autres facteurs apparemment plus considérables, le bon fonctionnement ou la maladie de cet organisme.

Ce travail va donc avoir pour but primordial de montrer, avec les conséquences cliniques que cette démonstration comportera, que le protoplasma animal vivant réagit à des doses infinitesimales des substances ou d'agents physiques ou chimiques, qui lui sont utiles ou nuisibles.

Cette réaction se fait progressivement, d'une façon totale ou partielle, suivant la dose agissante.

Elle est caractérisée par la diminution ou l'augmentation, la cessation ou l'exagération maxima des mouvements des grains du protoplasma, variations concomitantes avec les variations dans l'activité des autres manifestations physiologiques.

Je résumerai donc par cette formule :

LE PROTOPLASMA VIVANT RÉAGIT A DES DOSES INFINI-

TESIMALES DES AGENTS AUXQUELS IL EST SOUMIS ET CETTE RÉACTION EST CARACTÉRISÉE PAR DES MODIFICATIONS DANS LES MOUVEMENTS DES GRAINS INTRAPROTOPLASMIQUES.

En vertu de ces données, chacun des éléments de la cellule doit réagir aux agents extérieurs et si nous considérons une cellule placée dans une solution contenant divers espèces de corps actifs, il en doit résulter que hydrosols réversibles et hydrosols irréversibles doivent différemment se comporter et que la membrane plasmatique doit cesser d'exister ou, au contraire, devenir plus épaisse.

C'est, que l'expérience m'a permis de constater. En effet, recevant des leucocytes de diverses espèces animales dans de l'eau distillée sans adjonction d'aucun sel, je les ai vu se gonfler considérablement, certains grains se sont éloignés de plus en plus, prenant des mouvements très amples, peu à peu les autres et la membrane plasmatiques se sont condensés en se groupant graduellement et je me suis aperçu qu'une partie des grains de l'hydrosol protoplasma n'étaient plus réunis en cellule, mais oscillaient en de rapides mouvements browniens, entièrement libres dans le liquide ambiant, les autres, au contraire, immobilisés et groupés étaient passés à l'état d'hydrogel.

D'autre part, ajoutant à cette eau distillée une trace de KOH, j'ai vu l'action se généraliser, la membrane plasmatique se dissoudre en quelques instants, et des grains, les uns pâles, flous, à bords irréguliers présenter un aspect de nébuleuse, les autres conserver leur aspect normal et se disperser dans le liquide en lui donnant une teinte opalescente dans laquelle on n'arrivait qu'avec peine à discerner ceux des grains qui n'étaient pas dissous.

L'adjonction de traces de HCl provoquait la luminescence des grains qui reprenaient leur aspect précédent sans toutefois jamais se grouper à nouveau de façon à reconstituer du protoplasma.

De ces faits, il me semble légitime de tirer cette conclusion de début qui concorde avec ces considérations exposées il y a onze ans déjà par Le Dantec qui considérait les plastides dans les solutions diverses où on peut les placer comme étant dans la même situation qu'une goutte d'huile dans de l'eau, protégée contre cette eau par la tension superficielle.

1° Le protoplasma animal vivant est un hydrosol protégé par un hydrogel (conclusion que nous venons de voir formulée plus haut déjà par Gaidukov) ;

2° Cet hydrosol ne peut subsister à l'état de protoplasma que dans un milieu qui ne soit ni trop, ni trop peu salé, sinon il se dissout ou se gélifie et peut devenir, en partie hydrogel, en partie hydrosol surdilué ;

3° Les alcalins agissent dans le même sens que la dilution, mais dissolvent tout l'hydrosol protoplasma.

Pour bien juger la portée de ces conclusions un exposé direct des phénomènes dont elles parlent est nécessaire.

4. L'ACTION DE L'HYDRATATION ET DE L'ALCALINISATION

J'ai fait agir sur les cellules que j'ai observées, et surtout sur les leucocytes parce que ce sont eux que j'ai pu le plus facilement me procurer, de la potasse, de la soude, de l'ammoniaque à des doses extrêmement faibles de 1/1000 à 1/1.000.000, et j'ai vu qu'avec une intensité variable suivant la concentration alcaline, il se produisait sous leur action une dissolution totale du protoplasma. Sur ces phénomènes, je n'ai pas à revenir, je ne pourrais que répéter ce que j'ai dit plus haut et qui suffit à décrire nettement l'aspect d'une des cellules en milieu alcalin. Mais, ce qui arrête l'attention, c'est la dissolution partielle accompagnée de gélification partielle due à l'eau pure ou très peu salée. On peut d'ailleurs retrouver la première ébauche de cette idée dans des travaux antérieurs à ceux que j'expose ici.

M. Raphaël Dubois (14) dont j'ai l'honneur d'être l'élève a montré, en effet, d'une façon très générale le rôle de l'hydratation dans l'organisme, et fait voir qu'au delà de certaines limites, elle était un phénomène nocif provoquant la raideur et l'immobilisation des muscles.

Ce fait peut se rattacher à la donnée que je viens d'indiquer, et les phénomènes de modifications physiologiques des tissus que cet auteur a décrit peuvent être considérés comme des phénomènes cellulaires et protoplasmiques (1).

(1) M. le Professeur Raphaël Dubois m'a fait parvenir des extraits de la thèse soutenue sous son inspiration par M. Repiton et ces extraits montrent exactement quel rôle il a eu dans l'élaboration de théories dont mes expériences sont la vérification. M. R. Dubois pense en effet que : « les zymases sont, comme la substance vivante elle-même, à l'état colloïdal : mais, elles diffèrent des colloïdes ordinaires par leur activité propre, souvent réversible; ce sont des colloïdes actifs, qui, en plus, n'agissent que dans les conditions de milieu chimique ou physique où la substance vivante elle-même manifeste son activité.

C'est ce qui a conduit le savant lyonnais à soutenir que les zymases sont l'état ultime de la matière vivante: il leur a attribué, depuis très longtemps, un état d'organisation identique à celui des dernières particules visibles de la substance vivante : (*l'état vacuolaire*). C'est à cette constitution physique que les « *vacuolides* » doivent leur activité.

Mais la structure vacuolaire n'apparaît qu'au moment où l'activité physiologique se manifeste: elle la précède plutôt, en ce sens que les vacuolides ne sont que des granulations colloïdales infiniment petites tant qu'elles ne sont pas hydratées et existant dans l'œuf en nombre considérable,

Ces granulations ont toutes un *potentiel*, une *activité spécifique* qui ne se montre que dans celles qui entrent en action sous l'influence de l'évolution de l'individu ou de l'espèce et des influences du milieu....

Dans ses leçons magistrales, M. Raphaël Dubois a longuement développé l'importance qu'il convient d'accorder, dans les phénomènes physiologiques, à la structure colloïdale de la substance vivante et aux actions énergétiques qui résultent des conditions physiques où se trouvent placées les granulations de la matière vivante, *mouvements spécifiques*, qu'il avait découverts et décrits avant Zsigmondy, rôle de l'eau d'adhésion, d'absorption, charges électriques, etc. (1).

Mais il importe de rappeler que, dès 1898 (2), M. Raphaël Dubois avait, non seulement signalé dans les colloïdes les mouvements que Zsigmondy devait retrouver plus tard à l'aide de l'ultramicroscope, mais que, s'appuyant sur des faits d'observation et d'expérimentation nombreux, il en avait montré toute l'importance dans l'explication de mécanisme intime d'action des zymases.

« Nous pouvons admettre, disait le Professeur Raphaël Dubois, que les zymases sont des corpuscules infiniment petits, peu ou pas visibles à l'aide de nos microscopes encore bien imparfaits (l'ultramicroscope n'était pas inventé), et animés de mouvements empruntés au bioprotéon, dont elles dérivent. Ces mouvements ondulatoires, vibratoires, comme les autres, mais ayant un rythme et une amplitude spéciale, bioprotéonique ou vitale, sont capables de créer une agitation, un *brassage* également spécial dans les molécules, dont résulteraient des hydratations, des oxydations, des dédoublements ne pouvant se faire autrement que dans les conditions que je vous

(1) *Grand Dictionnaire de physiologie de Charles Richet*, Paris, 1909.

(2) *Leçons de physiologie générale et comparée*, Paris, Masson, 1898, Leçon III Zymases, etc., p. 48.

5. L'ACTION DE LA DESHYDRATATION DES ACIDES ET DES SELS

Un mot suffirait à donner une idée nette de la mort du protoplasma par déshydratation ou par action saline ou acide. On pourrait dire que toutes les fois que le protoplasma meurt dans l'une de ces conditions il se gélifie en totalité. Et, en effet, tout ce que je vais dire ne fera que donner l'appui d'expériences précises à cette proposition sans en modifier la formule.

La forme la plus simple et la plus connue de la mort par déshydratation ou salure est la mort sous l'action de l'alcool, des colorants, des acides, des sels.

Si l'on observe à l'ultramicroscope ce qui se passe dans ces cas, on voit une série de phases se succéder d'une façon constante et dont seule la vitesse de succession peut varier suivant la masse plus ou moins grande du corps provoquant la mort et suivant la nature de ce corps. Je pense qu'il y a lieu de distinguer huit phases dont le détail va suivre. En réalité, de ces 8 phases, 6 sont communes à toutes les causes de gélification, les 2 suivantes sont le fait d'actions chimiques consécutives, n'existant pas avec l'alcool, le xylol, etc. Je ne les ai réunies aux six premières que pour montrer en un tableau d'ensemble les modifications du protoplasma sous les causes de gélification les plus diverses qui agissent sur lui soit seulement dans nos laboratoires comme l'alcool, soit dans la nature comme des acides ou des sels.

Première phase :

On constate généralement une très passagère augmentation de l'activité des mouvements des grains qui, en même temps, deviennent un peu plus lumineux. Parfois semblent se dessiner des vacuoles. Le noyau qui, normalement, est peu granuleux le devient un peu plus. La membrane plasmique se densifie.

ai signalées. Ces modalités du mouvement doivent alors varier avec chaque zymase, nettement différenciée par les effets qu'elle produit. »

« L'invention de l'ultramicroscope a permis de vérifier l'exactitude des conclusions du Professeur de Lyon, en ce qui concerne l'existence des mouvements spécifiques des granulations colloïdales zymasiques et leur importance qui s'ajoute à celle de la structure vacuolaire des granulations. »

Deuxième phase :

Les mouvements des grains du cytoplasma tendent à se ralentir, ces grains deviennent plus réguliers. Le noyau est vraiment granuleux, la membrane plasmatique devient plus visible. Les grains réversibles commencent leur exode.

Troisième phase :

Les mouvements des grains du cytoplasme sont presque nuls, le noyau offre de gros grains peu mobiles, pâles et flous. La membrane plasmatique est tout à fait visible. Les grains réversibles sont partis.

Quatrième phase :

Cessation de tous mouvements aussi bien dans le cytoplasma que dans le noyau, la cellule ressemble au premier abord à une masse d'albumine coagulée.

Cinquième phase :

A la cessation des mouvements s'ajoute une augmentation de la luminosité qui va en croissant d'une façon continue. Les grains du noyau sont maintenant aussi lumineux que ceux du cytoplasme et tous ces grains immobiles sont serrés les uns contre les autres.

Sixième phase :

Le protoplasma est mort maintenant et seules les actions physiques et chimiques intéressant les albumines mortes vont l'intéresser. Si l'agent destructeur de la vie a été de l'alcool, la modification s'arrêtera à ce stade. Si c'est un acide ou un sel, commence maintenant l'attaque de l'albumine. La membrane plasmatique est la première atteinte. Elle se fendille, se fragmente et s'en va par groupes de grains plus ou moins distincts, par petites masses à demi dissoutes, non plus à l'état de gel ou de grains colloïdaux vrais, mais d'albumine déjà modifiée par les processus digestifs et passant à l'état cristalloïdal.

Septième phase :

Puis vient le tour du cytoplasme qui s'élimine dans des conditions identiques.

Huitième phase:

Enfin, le noyau atteint, lui aussi, par l'attaque chimique se désagrége et ses grains se dispersent dans le liquide ambiant.

Si donc, comme je l'ai indiqué plus haut, nous exceptons les deux dernières phases, phases de décomposition, l'action de l'alcool, des acides, des sels est de provoquer un passage de l'état hydrosol à l'état hydrogel, de gélifier le protoplasma.

Mais à côté de mes recherches personnelles, je dois rappeler celles de R. Dubois qui mit en évidence (14) l'action deshydratante et coagulante des alcools, éthers, aldéhydes, carbures d'hydrogène sur le protoplasma. Ce même auteur a vu que l'acide carbonique deshydrate aussi le protoplasma. Leclerc vit dans les poils des characées l'éther arrêter les mouvements et provoquer un commencement de gélification. D'autre part, Gaidukov (20) déclare : « Je ne pouvais constater avec certitude un passage du sol au gel et réciproquement chez les cellules normales et bien vivantes, mais j'ai vu d'une façon tout à fait claire le passage du sol au gel chez les cellules mourantes. »

J'ai procédé à un examen semblable des modifications produites par un certain nombre d'agents deshydratants : chaleur, dessiccation, formol, xylol, chloroforme etc, et j'ai constamment obtenu le même résultat que plus haut. C'est donc à cette forme de mort et à elle seule que j'appliquerais ce que dit Gaidukov au sujet de la mort en général : « A la mort du protoplasma se produit une coagulation,

progressive si la mort est lente à venir, brusque si la mort est immédiate. » Il me semble que c'est à tort que cet auteur applique cette formule à tout *processus de mort* du protoplasma, attendu que les alcalins, comme je l'ai dit tout à l'heure, le dissolvent et lui conservent son état d'hydrosol, quoiqu'il n'existe plus comme protoplasma.

Mais lors de ces divers processus, que le protoplasma se dissolve sous l'action des alcalis ou qu'il se désagrège sous l'action des acides, pourvu que ses grains se trouvent dans le corps d'une cellule qui n'est plus vivante, on s'aperçoit vite, lorsqu'on les observe attentivement, qu'ils sont loin d'offrir tous les mêmes caractères, d'avoir tous la même luminosité, de présenter tous les mêmes cercles d'interférence.

Un examen un peu soigné m'a permis d'en reconnaître plusieurs espèces dont je vais décrire les caractères.

6. — DESCRIPTION DES GRAINS DU PROTOPLASMA

Parmi les divers grains mis en liberté lors des divers genres de mort du protoplasma, il convient de faire une première série de groupements suivant la nature des mouvements ou plutôt suivant l'apparence de ces mouvements.

1° Grains à niveau constant.

Ils se présentent comme s'ils se déplaçaient en offrant toujours la même face à l'observateur. On les prendrait pour des disques posés à plat sur la surface d'une eau tranquille que seules quelques ordres agiteraient continuellement.

2° Grains à niveau variable.

Ce sont des grains qui semblent plonger à diverses pro-

fondeurs en s'inclinant de diverses façons. On pourrait les comparer à un poisson qui, effrayé dans un bocal, s'agite en tous sens, monte, descend et change constamment de niveau et de plan ; soit en profondeur, soit en direction.

Un deuxième groupement se fera suivant la rapidité ou la lenteur des mouvements.

1^o *Grains rapides.*

Ces grains se déplacent parfois sur peu d'étendue, mais leurs mouvements se succèdent avec une très grande vitesse.

2^o *Grains lents.*

Ces grains peuvent parfois parcourir de grands espaces, mais ces déplacements se font avec peu de rapidité.

Un troisième mode de différenciation reposera sur le scintillement ou l'uniformité de la lumière.

1^o *Grains scintillants.*

Ils donnent l'impression d'un phare à feu tournant dont les éclipses seraient très rapides. A un instant donné on voit une clarté intense, un rayon lumineux se montrer, puis une extinction survient, un nouvel éclaircissement et ainsi de suite. Il y a souvent une sorte de phase que le graphique ci-dessous permet de saisir. Les traits noirs figurent les durées d'éclairements, les espaces blancs, l'absence de lumière.



On voit que ces phases ne sont point régulières. Elles présentent seulement un certain caractère de périodicité.

2^o *Grains non scintillants.*

Ils donnent une lumière continue sans variation ou du moins avec des variations faibles. On voit parfois des grains de ce type présenter le graphique suivant.



Un quatrième groupe de caractères sera fourni par l'intensité lumineuse et l'on aura :

1° *Grains pâles.*

2° *Grains lumineux.*

En cinquième lieu on distinguera la netteté des contours, et cela donnera :

1° *Grains flous.*

2° *Grains nets.*

Sixièmement, la présence ou l'absence d'anneaux d'interférence interviendra :

1° *Grains à anneaux.*

2° *Grains sans anneaux.*

Pour les premiers il faut bien préciser ce que j'entends par anneaux. Il y a des grains qui, dès qu'on fait varier le point, présentent autour d'eux des anneaux d'interférence très nets. D'autres, au contraire, disparaissent dès qu'ils ne sont plus au point. Il semble que cette propriété soit en rapport avec la luminosité plus ou moins grande et que les grains à la fois assez volumineux et très lumineux donnent des cercles d'interférence. Toutefois, j'en ai rencontré de très lumineux qui n'en donnaient pas, de peu lumineux qui en donnaient de très beaux. Même remarque pour la dimension.

7. DIFFÉRENCIATION PHYSIQUE DE QUELQUES ESPÈCES DE COLLOÏDES EXISTANT DANS LE PROTOPLASMA MORT

Ayant constaté les différences que je viens de décrire dans les grains du protoplasma dissocié, je me suis demandé si ces caractères ne correspondaient pas, au moins en partie, à des différences de nature. J'ai donc préparé des pseudo-solutions de divers albuminoïdes obtenus à partir des tissus animaux, suivant les procédés classiques et, préparant ces pseudo-solutions avec l'un des liquides A, B, C ou D,

j'ai observé les caractères que présentaient les grains considérés. Le détail de préparation de ces corps ne serait point ici à sa place, ce n'est en effet qu'une question de technique chimique, mais les résultats que j'ai obtenus me paraissent intéressants.

J'ai constaté les caractères suivants des grains :

Ovalbumine, Lacto-globuline, Sérine, Sérum globuline,	} offrent des grains	{ à niveau constant, lents, non scintillants, pâles, flous, sans anneaux. de dimensions moyennes.
Nucléo-albumines du thymus, Hémoglobine, Nucléo-albumines des leucocytes,	} offrent des grains	{ à niveau très variable, extrêmement rapides, très scintillants, très lumineux, à bords tranchés, sans anneaux, assez fins.
Pepsine, Ptyaline, Lab, Papaïne, Plasmase (?)	} offrent des grains	{ à niveau variable, rapides, scintillants, très lumineux, à bords nets, sans anneaux, fins.

Il est intéressant de remarquer que les caractères des nucléo-albumines et des ferments se rapprochent assez de ceux des métaux colloïdaux (1) (or, argent, mercure colloïdaux) et de ceux aussi de certains sels

(1) On sait aussi le rapprochement que l'on peut faire, au point de vue de l'action biologique, entre les ferments et les métaux colloïdaux.

colloïdaux, comme les phosphates bisodique ou monocalcique.

Un autre point que je ne veux pas laisser dans l'ombre, c'est que, dans la cellule *vivante*, on ne peut *jamais* différencier des espèces différentes de grains, ce qui permet de penser que ce n'est peut-être que par un phénomène nécrobiotique que se manifestent, dans une cellule donnée, des albumines diverses.

Ainsi il existe des caractères généraux qui appartiennent à tout protoplasma, quels sont donc ceux qui sont propres à telle ou telle espèce ? C'est ce que je vais montrer.

Mais avant d'aborder la description des divers types cellulaires que j'ai observés, je veux préciser ce que j'entends par types divers. En effet, comme le dit Le Dantec, la morphologie d'une cellule est en rapport avec sa constitution chimique, et les cellules de formes diverses sont de constitution chimique différente, mais il semble alors que les actions chimiques ou physiques agissant sur deux cellules chimiquement différentes A et B ne provoqueront pas chez A les mêmes réactions que chez B, comme l'acide chlorhydrique n'agit pas de la même façon sur l'or et sur le zinc. Sans doute, et d'ailleurs comme on le verra plus loin, les modifications de chaque espèce de cellule pour un agent donné, varient comme l'aspect de telle cellule, à l'état normal, diffère de celui de telle autre. Mais ce qui fait que nous n'avons pas le droit de considérer qu'il y a plusieurs protoplasmas, mais seulement des types divers d'un même

protoplasma, c'est la même raison qui fait que nous ne pouvons considérer qu'il y a plusieurs matières, mais seulement divers types de la matière. De même que la matière possède une série de propriété qui ne varient qu'en degré et en forme d'un corps à un autre de même que le protoplasma possède une série de propriétés qui ne varient qu'en degré et en forme d'un corps à un autre, de même, que le protoplasma possède une série de propriétés qui ne varient qu'en degré et en forme d'un type ou d'une espèce à l'autre. Et quand Le Dantec dit que « tous les protoplasmas, malgré leurs différences de constitution, un certain nombre de propriétés qui nous font dire que ce sont des protoplasmas », il donne la même indication.

C'est cette donnée que j'ai essayé de montrer, non plus sous une forme spéculative, biologique ou chimique, mais purement optique, directement observable, en employant à l'observation du protoplasma, l'éclairage ultra-microscopique. Et l'on verra plus loin qu'un type cellulaire n'est qu'un des aspects sous lesquels peut se présenter une masse protoplasmique.

CHAPITRE II

Description de quelques Types cellulaires

Il faut maintenant voir, en outre des caractères généraux énoncés au chapitre précédent, les caractères particuliers à tel ou tel groupe cellulaire, en particulier, les caractères qui distinguent les cellules

libres (leucocytes) des cellules fixes (cellules des organes) et leur donnent une individualité et des conditions de vie spécifiques.

1. LES LEUCOCYTES

La description générale que j'ai donnée précédemment du protoplasma peut s'appliquer, si l'on veut demeurer dans les généralités, au leucocyte comme d'ailleurs à toute autre cellule. Mais un certain nombre de caractères de détail sont bien spéciaux à cet élément et même comme il existe plusieurs espèces de leucocytes, c'est non-seulement une description de type qu'il convient de faire, mais une description particulière de chacune des espèces.

I. — LE CYTOPLASMA

Placé dans l'un des liquides A, B, C ou D, tout leucocyte se présente comme une masse, plus ou moins arrondie, formée de grains mobiles, possédant un ou plusieurs noyaux, enveloppée d'une membrane plasmatique qui n'est en réalité que la limite de séparation de la cellule et du milieu ambiant, région plus condensée du fait de la tension superficielle, c'est comme toute cellule un complexe d'hydrosols protégé par un hydrogel, mais, cette cellule possède un certain nombre de particularités tenant à son cytoplasma et à son karyoplasma. En effet, il faut distinguer dans le cytoplasma du leucocyte trois régions bien distinctes chez certains, moins chez d'autres et que je désigne sous le nom de *zone périphérique*, *zone moyenne* et *zone périnucléaire*.

Ces trois zones peuvent être ainsi décrites.

A) *Zone périphérique.*

Composée de grains le plus souvent assez lumineux argentés, à mobilité moyenne, elle forme comme une barrière très souple, très lâche, discontinue parfois, entre la zone moyenne et la membrane plasmatique qu'elle touche. Les grains glissent avec une grande souplesse les uns à côté des autres ou sur les autres. Elle est mince et s'épaissit lorsque des électrolytes en quantité un peu trop forte sont introduits dans le liquide où baignent le leucocyte. Cette zone éprouve la première, après la membrane, les actions venues de l'extérieur.

B) *Zone moyenne.*

Cette zone représente la partie la plus diluée de l'hydrosol protoplasma; elle est située en dedans de la précédente qui l'entoure comme une couronne. Les grains sont un peu moins brillants, plus mats sans être moins lumineux que celle de la zone périphérique. La motilité est très grande. Lorsque les leucocytes émettent des pseudopodes c'est dans cette zone que ces derniers prennent leur origine. La zone moyenne soulève la zone périphérique et se transporte en avant. C'est ce qui a fait dire à Davis, que les mouvements les plus actifs se montrent dans les régions où se produisent des mouvements amœboïdes ou des émissions de pseudopodes. En effet, la zone moyenne très diluée étant douée de mouvements actifs les régions formant des pseudopodes seront les plus actives. Les grains de cette zone apparaissent

souvent comme elliptiques. Certains sont plus gros, colorés en doré, ce sont les granulations basophiles ou éosinophiles d'Ehrlich. Enfin, c'est dans cette zone que se rencontrent les vacuoles et les diverses enclaves.

c) *Zone périnucléaire.*

Tout autour du noyau se trouve une bande de grains presque accolés, formant une sorte de palissade très souple, subissant sans réaction mécanique et avec une élasticité parfaite tous les déplacements du noyau. C'est la zone périnucléaire ; comme pour la zone périphérique ses grains sont peu actifs comparés à ceux de la zone moyenne et il semble que tout au contact de la surface du noyau, elle constitue comme une membrane tendant à la gélification, mais encore hydrosol. Peut-être cette tendance à l'immobilité, à la gélification est-elle le fait de produits fabriqués par le noyau, contenant des électrolytes et réagissant autour de ce noyau sur le protoplasma cellulaire. Quoiqu'il en soit, la zone périnucléaire apparaît comme plus constante et plus nette que la zone périphérique qui, dans bien des cas et chez certaines espèces de leucocytes se continue si insensiblement avec la zone moyenne qu'il est impossible de les distinguer.

Le caractère dominant de ces zones c'est, en effet, qu'elles ne sont pas limitées d'une façon nette, que les grains qui les constituent font souvent des excursions de l'une dans l'autre, puis reviennent à leur zone d'origine, de telle sorte que rien n'est moins fixe que la limite de deux zones.

II. LE KARYOPLASMA

Mais, de même que le cytoplasma présente des zones diverses, le noyau peut affecter trois types normaux et une infinité de types pathologiques. Les trois types normaux sont : le type opalescent, le type tramulaire, le type granuleux.

A) *Type opalescent.*

Le noyau apparaît dans sa cellule comme une tache obscure, limitée par la zone perinucléaire et si on l'observe soigneusement, on voit qu'il est un peu moins obscure que le reste de la préparation ; une légère opalescence flotte dans laquelle on voit parfois se produire de brefs éclairs aussitôt disparus. Cette opalescence est peut-être due à la lumière ambiante provenant des grains du cytoplasma. Peu importe d'ailleurs la cause. Ce que j'observe, c'est l'aspect.

B) *Type tramulaire*

Dans cette forme le noyau présente par place des grains très fins et pâles groupés en filaments plus ou moins enchevêtrés, plus ou moins repliés ; bien plus souvent ce sont des fragments de filaments formés de trois ou quatre grains fins que l'on prendrait au premier abord pour un gros grain allongé.

C) *Type granuleux*

C'est une forme très fréquente. Sur le fond opalescent du noyau se détachent des grains pâles, flous, assez gros, presque immobiles, en nombre variable. Parfois on voit des grains plus fins sortir hors du

noyau et pénétrer dans le cytoplasma. L'ensemble est semblable à un groupe de levures dans un bouillon.

III. QUELQUES ESPÈCES

Mais tous ces caractères sont susceptibles de quelques variations suivant les espèces de leucocytes auxquels on a affaire. N. Von Jagié a vu que les granulations des éosénophiles et des basophiles sont différentes d'aspect en ce que les unes apparaissent dorées, les autres argentées. J'ai constaté que chez les lymphocytes, seule la zone moyenne est distincte à cause des faibles dimensions du cytoplasma. Chez les myélocytes les granulations du cytoplasma sont d'une extrême finesse. Les grands mononucléaires offrent un cytoplasma conforme à la description donnée plus haut et un noyau qui, le plus souvent, est opalescent ou faiblement granuleux. Les polynucléaires ont en outre des petits grains de tout protoplasma, des grains plus volumineux, de ceux dont Gaidukov dit qu'ils sont déjà en suspension et non plus en sol. Ce sont les granulations d'Ehrlich : les grains neutro, baso ou acidophiles.

Conformément aux observations microscopiques anciennes qui nous ont montré les leucocytes polynucléaires doués de la plus grande activité amiboïde, ce sont eux aussi que j'ai vu posséder la plus grande activité intra-protoplasmique, c'est-à-dire les mouvements les plus vifs des grains du protoplasma. L'un des phénomènes est d'ailleurs la conséquence de l'autre, puisque les mouvements sont les plus actifs dans les régions qui émettent des pseudopodes et présentent l'activité amœbienne.

2. CELLULES DES ORGANES ANIMAUX

Pour observer à l'ultramicroscope des cellules des organes, il faut un certain nombre de précautions, faute desquelles les observations ne peuvent donner aucun résultat.

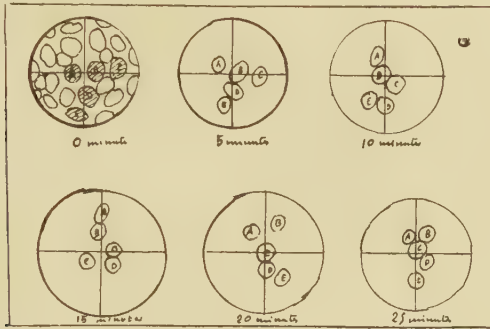
Il faut en premier lieu observer les cellules dissociées dans un liquide aussi analogue que possible au liquide qui normalement les baigne.

Les liquides : A. B. C. ou D. remplissent ces conditions.

Il est également nécessaire que l'observation ne porte que sur des cellules que la dissociation n'a pas déchirées et autant que possible sur des cellules qui, dissociées en groupes, sont protégées contre les traumatismes par celles qui les entourent. Il est souvent très difficile de parvenir à ce résultat et il m'a fallu refaire certaines préparations, notamment de rein, jusqu'à vingt-sept fois, avant d'obtenir une cellule en état satisfaisante. Mais cette condition est de toute première nécessité et malgré le soin et la patience que demande une telle observation, il est absolument impossible d'opérer autrement.

Dans une préparation ainsi faite, on ne distingue tout d'abord qu'une masse de grains fins qui semblent anastomosés les uns avec les autres, allongés, formant une sorte de réseau très irrégulier et à mailles non liées et par dessus tout parfaitement immobiles. Mais si à l'oculaire normal, on substitue l'oculaire diaphragmé fortement, de façon à réduire considérablement le champ, on arrive à ne distin-

guer que quelques grains et à en suivre ainsi plus facilement les mouvements ; on voit que ces grains changent de position, les uns par rapport aux autres, d'une façon particulièrement lente, mais continue, à peu près de la façon que montre le schéma ci-dessous :



On voit sur cette figure combien est lent et faible le déplacement. Ce schéma a été fait d'après plusieurs observations de cellules hépatiques dissociées suivant la méthode indiquée plus haut.

Si l'on recherche dans diverses régions de la cellule les caractères différents que peuvent présenter les mouvements des grains, il ne semble pas que l'on rencontre des différences aussi nettes que celles que j'ai indiquées entre les diverses zones leucocytes. La région nucléaire est rarement visible parce que l'épaisseur plus considérable de ces cellules ne permet pas au karyoplasme de se montrer presque à découvert comme il le fait chez les leucocytes : aussi ne l'aperçoit-on que quelquefois sous forme d'une région obscure sur laquelle passent lentement les grains du cytoplasma.

La membrane plasmatique est par contre toujours

bien visible, et souvent même assez épaisse. Toutefois, ces caractères généraux, bien que convenant à toutes les cellules d'organes que j'ai observées, présentent certaines différences de détail suivant la nature de l'organe considéré, et il y a lieu de les faire ressortir.

I. *Cellules hépatiques et rénales.*

Ces cellules présentent exactement les caractères décrits plus haut, et rien de spécial ne se décele dans leur intérieur.

II. *Cellules du thymus, du corps thyroïde, de l'ovaire.*

Ces éléments présentent un cytoplasma à grains un peu plus rapides, semble-t-il, que les précédents, la membrane plasmatique paraît moins épaisse, ou du moins un peu moins gélifiée.

III. *Muqueuse de l'intestin ou de l'estomac, pancréas.*

Cellules à noyau assez bien visible, grosses granulations dans le cytoplasma. Certains grains se mettent en files parfois vers l'un des pôles de la cellule (ergastoplasma) et restent longtemps dans cette position. Les autres se meuvent lentement, suivant la description générale. La membrane plasmatique est très épaisse, surtout au pôle apical, où elle présente de nombreuses bandes blanches recoupées de stries perpendiculaires, sauf dans les cellules caliciformes, où elle est absente.

IV. *Endothélium artériel et épithélium pulmonaire.*

Cellules minces ressemblant beaucoup à des leucocytes, offrant un noyau visible et des grains un peu mobiles, la membrane plasmatique se montre comme extrêmement mince.

V. *Péritoine et épiploon.*

Cellules semblables à la description générale, mais minces, on peut souvent apercevoir le noyau, et les grains sont assez mobiles.

VI. *Muscles lisses et striés.*

Outre le cytoplasma, et le noyau toujours assez distinct, on aperçoit les fibrilles musculaires dont la striation se montre très nettement soit seulement longitudinale (muscles lisses), soit à la fois longitudinale et transversale (muscles striés). Les grains du cytoplasma sont très fins. La membrane plasmatique, mince ou épaisse, suivant les cas, s'applique directement sur la cellule, c'est-à-dire sur les fibres, dans le muscle strié, sur l'exocytoplasme dans le muscle lisse.

Les examens qui m'ont permis d'établir ces données ont été faits bien entendu sur des organes absolument frais et pris sur l'animal au moment où il venait d'être sacrifié.

J'ai ainsi examiné les éléments suivants :

Cobayes	{	Foie.
		Poumon.
		Reins.

Cobaye	{	Corps thyroïde.
		Ovaire.
		Endothélium artériel.
		Péritoine.
		Epiploon.
		Estomac.
		Intestin.
Grenouille ..	{	Utérus (muscles lisses)
		Foie.
		Rein.
		Poumon.
Veau	{	Muscles striés.
		Corps thyroïde.
		Thymus.
Ver à soie...	{	Foie.
		Glandes digestives.
	{	Vaisseaux.

Tous ces organes m'ont fourni des cellules présentant les caractères indiqués plus haut.

Il est très important de rappeler que toutes les expériences indiquées plus haut comme ayant été faites sur des leucocytes, aux paragraphes relatifs à l'action de l'hydratation et de la déshydratation sur le protoplasme, ont été faites sur ces cellules d'organes dans les mêmes conditions que sur les leucocytes et ont donné des résultats analogues, dont la description a d'ailleurs été déjà faite.

Par conséquent, si je résume tout ce qui vient d'être vu sur le protoplasma dans les formes où je l'ai observé, je dirai :

1° Le protoplasma animal vivant est, comme l'a vu Goïdukov pour les végétaux, chez toutes les cellules, que j'ai observées à l'état d'hydrosol, protégé par un hydrogel ;

2° Même chez les cellules vivantes où les grains semblent immobiles, on peut mettre en évidence leur mobilité ;

3° La mobilité est d'autant moindre que les cellules sont plus spécialisées fonctionnellement ;

4° Les éléments chimiques colloïdaux des constituants de la cellule peuvent être différenciés, dans une certaine mesure, à l'ultramicroscope ;

5° Le protoplasma meurt soit en passant à l'état d'hydrogel, soit en passant à l'état d'hydrosol très dilué.

Tels sont les résultats que m'ont donné sur la constitution et les propriétés du protoplasma animal les examens ultramicroscopiques effectués avec le condenseur de LEITZ de Wetzlar.



	I) Leucocyte polynucléaire.		II) Lymphocyte.
III) } IV) } V) }	Trois aspects de leucocytes gélifiés.	VI) } VII) } VIII) }	Trois stades de leucocytes midilucés.
	IX) Leucocyte se désintégrant après gélification.		

DEUXIÈME PARTIE

LES CAUSES DE MODIFICATIONS DES MOUVEMENTS CELLULAIRES

CHAPITRE PREMIER

Les Variations dues au Chlorure de Sodium (1)

Le leucocyte, nous l'avons vu précédemment ainsi que les autres cellules, demande pour vivre un certain nombre de conditions, aussi faut-il préciser les modifications que lui font subir les changements de composition clinique ou d'état physique du milieu où il est placé, et définir nettement ses constantes vitales.

I. LE LEUCOCYTE EN SOLUTION DANS LE SÉRUM FILTRÉ

Je n'ai pas à revenir sur la description que j'ai donnée plus haut du leucocyte en suspension dans son milieu naturel.

Je me contenterai de rappeler que les données indiquées par Quinton (48) sur les valeurs saline (Σ) et cryoscopique (Δ), en ce qui concerne la vitalité générale du leucocyte exprimée par l'amœboïsme, se trouvent vérifiées en ce qui concerne la vitalité interne

(1) Toutes les quantités de chlorures de sodium indiquées dans les différents teneurs en ce sel des liquides dont je parle sont exprimées non pas en NaCl titré au No^3Ag mais en NaCl pesé directement à l'état de sel de cuisine dans les conditions hygrométriques du laboratoire.

exprimée par les mouvements des granulations. Et par conséquent les valeurs diverses que prendra le NaCl dans les solutions contenant les leucocytes importeront autant, sinon plus, que la valeur cryoscopique.

Ces variations du NaCl ont une importance telle que j'ai vu, en plaçant les leucocytes dans de l'eau distillée et chargé de NaCl à 6‰ à l'exclusion de tout autre sel, c'est-à-dire une eau contenant la même quantité de NaCl que le sérum sanguin, ces leucocytes se comporter de même façon que dans le sérum filtré.

Voici d'ailleurs la description du leucocyte placé dans ces conditions.

II. LE LEUCOCYTE EN SOLUTION DANS LE CHLORURE DE SODIUM A 6 ‰ OU L'EAU DE MER RAMENÉE A CE TAUX

Si on recueille une goutte de sang dans X gouttes de solution à 6 ‰ de NaCl dans l'eau distillée ou dans l'eau diluée à 10 d'eau de mer pour 55 d'eau distillée, et qu'on l'observe à l'ultramicroscope on voit les leucocytes présenter une motilité parfaitement normale, un noyau bien visible et au bout de quelques instants (la température étant de + 35° à + 38°) ils émettent des pseudopodes qui contiennent les granulations très mobiles de la zone moyenne. La survie dans ces conditions est extrêmement variable suivant les conditions d'asepsie ou de septicite du milieu, fait déjà observé par Quinton (48) et Laveran (cit. in 48).

J'ai pu en conservant des solutions recueillies aseptiquement en tube aseptique et préparées avec

des matériaux aseptiques, enfin conservées sous cloche, j'ai pu, dis-je, obtenir des survies de 48 heures et une fois seulement une survie de 72 heures. Toutefois je crois que mes solutions, malgré l'asepsie extérieure pratiquée n'étaient pas en réalité aseptiques et, du fait qu'elles contenaient du sang, contenaient les toxines qui se trouvent, comme le pense P. Courmont, surtout chez les vieillards, moyennement chez les adultes, et chez les enfants seuls en petite quantité. Je considère ces solutions comme non aseptiques et je crois que des leucocytes d'animaux dont la vie courte ne permet pas l'accumulation de déchets dans leur sang, comme la grenouille, donneront des résultats plus satisfaisants à ceux qui voudront s'en occuper. Dans la pratique courante, la survie des leucocytes est de 8 à 10 heures environ, bien souvent moins. Les leucocytes provenant de sujets malades peuvent ne survivre qu'une heure et moins.

Dans cette solution, lorsque le leucocyte meurt, il meurt par coagulation, conformément à ce que j'ai dit plus haut, que Gaidukov (20) a indiqué, et que je vais décrire en détail plus bas.

III. LE LEUCOCYTE EN SOLUTION DANS LE NaCl A 3 ‰ OU L'EAU DE MER RAMENÉE A CE TAUX

Dans une solution de NaCl à 3 ‰ le leucocyte présente une activité des plus intenses. Il se gonfle (osmose) les grains semblent plus éloignés les uns des autres, ils se meuvent avec une activité plus considérable et font des excursions plus étendues que dans le NaCl à 6 ‰. Leur luminosité est moins grande,

leur teinte plus argentée. Le noyau très obscur laisse à peine distinguer par instants quelques éclairs qui font songer à un point où devait tendre à se former une granule qui se dissout aussitôt.

Quelquefois on voit le leucocyte éclater, alors l'hydrosol se transforme brusquement en hydrogel, et tout mouvement cesse. Plus souvent, la membrane hydrogel se dissout, tout n'est plus qu'hydrosol, et peu à peu le cytoplasme se fragmente, le noyau se sépare à son tour en granules de nucléoalbumine (55, 56), et le tout diffuse ainsi dans le milieu ambiant.

IV. LE LEUCOCYTE EN SOLUTION DANS L'EAU DISTILLÉE

Mais où ces phénomènes sont le plus marqués, c'est lorsqu'on reçoit le sang dans l'eau distillée. Alors, les phénomènes se précipitent, les mouvements internes des leucocytes deviennent pour ainsi dire convulsifs, les grains se heurtent, se bousculent, le noyau prend un aspect amœboïde, avec des mouvements désordonnés, la membrane plasmatique se dissout, et les grains d'albumine, les enclaves, les nucléoalbumines s'évadent pour ainsi dire hors du leucocyte démesurément gonflé. L'éclatement est ici extrêmement fréquent, en raison de la rapide et considérable absorption d'eau que fait le leucocyte.

V. LE LEUCOCYTE EN SOLUTION DANS LE NaCl A 9 ‰ ET AU-DESSUS OU DANS L'EAU DE MER RAMENÉE A CE TAUX.

En opposition avec tous ces phénomènes, nous avons les aspects du leucocyte dans un milieu où la

valeur du NaCl est plus considérable que 6‰. Alors tout doucement, progressivement, à mesure que monte la concentration, se produit la mort par coagulation, la mort par gélification de l'hydrosol, forme que Gaidukov (20) croyait constante.

Si on place les leucocytes dans une solution à 7‰ de NaCl, les phénomènes sont lents, à 8‰ un peu plus rapides, vers 9‰ ils sont nets, faciles à saisir, commodes à étudier, à 10‰ et au-dessus l'action est trop brutale, on ne peut rien suivre.

J'ai donc expérimenté à 9‰ de NaCl et j'ai pu établir une succession de phases qu'il y a lieu d'étudier très soigneusement et très complètement.

A) *Période de Début.* — *Au moment de la mise en solution salée à plus de 6‰.* — Lorsqu'on examine la solution aussitôt préparée, on constate que les globules rouges ne sont pas ou peu déformés et crénelés, que les plaquettes de Hayem, et les hémocories sont nettement visibles et mobiles et que les leucocytes se meuvent normalement. La couronne des lymphocytes semble en général plus nette que dans les solutions à 6‰ et en général aussi tout est plus brillant, comme si entre les grains du corps leucocytaire et le fond de la préparation, la différence de réfraction était plus marquée, et que les rayons réfléchis par les corps en suspension fussent mieux isolés.

Peu à peu cependant, les mouvements deviennent plus rapides, comme saccadés, brefs, violents, les grains bondissent et retombent, comme des fusées dans un feu d'artifice ; mais tout ce mouvement vio-

lent, toute cette ardeur subite ne dure qu'un instant et alors commence une deuxième phase.

B) *Période de ralentissement.* — Cette période est caractérisée par deux phénomènes très nets, l'un regardant le cytoplasme, l'autre le noyau. D'une part, en effet, le cytoplasme présente peu à peu des mouvements plus ralentis, les grains de la zone périphérique et ceux de la zone moyenne présentent des mouvements de reptation plus ou moins rapides, mais plus de sautillement, de fourmillement comme ils en avaient dans la solution à 6 ‰. La zone péri-nucléaire n'est pas encore sensiblement touchée.

Si l'on regarde soigneusement les grains de la zone moyenne, on les voit pour ainsi dire s'engluier les uns les autres. Tel grain par exemple rampe autour d'un autre, comme avec peine, comme si une substance collante l'unissait à lui, il semble que l'on assiste là au passage lent de l'état d'hydrosol, à l'état d'hydrogel.

Mais c'est du côté du noyau que l'on voit les modifications se marquer le plus fortement. En effet, sur les noyaux obscurs on voit se détacher peu à peu quelques points fugitifs lumineux tachant un instant le fond sombre. Puis par place un réticulum très fin formé de tout petits grains se montre, instable, se dissociant d'un moment à l'autre, ne se maintenant pas d'un instant au suivant avec la même forme. Parfois quelques-uns des grains sont plus volumineux et ressemblent, quoique plus pâles, à ceux du cytoplasme. Ils apparaissent comme analogues à ceux

que l'on voit se montrer en dehors de toute action nocive chez certains leucocytes dans les solutions à 6 ‰ de NaCl. Et continuellement ces phénomènes progressent et nous amènent à la troisième phase.

c) *Période de luminescence du noyau.* — Cette période n'a rien de bien particulier du côté du cytoplasme. Les grains continuent à s'engluer pour ainsi dire, la reptation se ralentit, et par place apparaît l'immobilisation. Mais alors le noyau prend des caractères tout à fait spéciaux.

1° *Noyaux sombres.* — Ils continuent l'évolution commencée à la phase précédente et deviennent très chargés de grains, qui, maintenant, persistent et ne s'effacent plus.

2° *Noyaux opalescents.* — Ceux-ci qui à la phase précédente n'ont pas présenté de changement, ou plutôt et plus probablement n'ont pas semblé en présenter parce que leur opalescence propre a empêché de voir se former les grains pâles, se montrent maintenant granuleux plus ou moins finement. Les grains qu'ils contiennent sont presque immobiles, larges, pâles, flous, rappelant l'aspect de grains de riz cuit. Ils semblent se mouvoir comme ils le feraient si quelque chose de visqueux les enveloppait de toutes parts.

3° *Noyaux tramulaires.* — Ceux-là qui, comme les opalescents, n'ont laissé voir aucune modification pendant la précédente période et pour des raisons analogues, deviennent à leur tour granuleux. Leurs grains sont semblables à ceux décrits en B, mais

souvent aussi ils sont plus fins, réguliers, groupés plus ou moins concentriquement.

4° *Noyaux granuleux.* — Enfin le dernier type, celui des noyaux granuleux, semble ne pas se modifier, mais si on l'observe de près, on voit que le nombre de ces grains a augmenté considérablement et qu'ils sont maintenant pressés, tassés les uns contre les autres, mais presque immobiles, donnant toujours cette impression d'engluement dont je parlais plus haut.

D) *Période d'Immobilisation du Cytoplasme.* — Mais à mesure que se modifie le noyau, le cytoplasme continue de se transformer, et nous voyons peu à peu les derniers mouvements des grains, les dernières reptations, les derniers petits soubresauts cesser, et tous les grains devenus sphériques accolés les uns aux autres, immobiles entourer un noyau lumineux lui aussi à grains gros, maintenant partout répartis également, ressemblant à ceux du cytoplasme et la cellule toute entière passée de l'état d'hydrosol à l'état d'hydrogel, coagulée, dépourvue de mouvements externes, de mouvements internes de pouvoir phagocytaire ou ségréateur, devenue une simple masse d'albumine morte qui bientôt va se dissocier.

E) *Période de dissociation du cytoplasme.* — Lorsque depuis quelques instants la cellule est morte, on commence à apercevoir une sorte d'infiltration, d'imprégnation de liquide qui sépare les uns des autres les grains coagulés. Cette imprégnation com-

mence très tôt, mais met très longtemps à s'achever.

Plusieurs heures sont le plus souvent nécessaires. On voit deux ou trois grains, sur le bord de la cellule, se séparer de la masse, soulever la membrane plasmatique, la déchirer et s'échappe au dehors, puis c'est le tour de quelques autres, d'autres encore et peu à peu le cytoplasme se dissocie, s'élimine, se disperse sous forme de grains présentant les caractères des albumines, et baignant dans le liquide ambiant.

Bien souvent on voit sur certains points la membrane d'enveloppe se plisser, se crevasser, la cellule se ratatine et c'est par groupe de huit ou dix que les grains s'échappent hors de la masse cellulaire.

Ce stade nous mène progressivement au suivant qui clot la série.

F) *Période de dissociation du noyau.* — Le caryoplasme est bientôt ainsi mis à nu. Le travail de désintégration continue à se produire sur lui et, de la même façon que se sont éliminés les éléments du cytoplasme, on voit s'éliminer par petits groupes les éléments granulaires du noyau. Mais, cette dissociation est accompagnée de la mise en liberté de grains qui n'ont plus les caractères ultra microscopiques des grands albumines, mais ceux des nucléo-albumines. Les différences entre ces sortes de grains, différences que j'ai déjà exposées précédemment plus haut, ainsi que les caractères de divers colloïdes doivent être rapidement rappelées ici :

- | | | |
|--------------------------------|---|--|
| 1) Albumine
proprement dite | { | observées dans une solution faible de
à 9 ‰ de Na Cl, elles offrent des grains
pâles à bords flous, peu mobiles, ne se
déplaçant que dans un seul plan. |
|--------------------------------|---|--|

- 2) Nucléo albumine . { observées dans les mêmes conditions
elles offrent des grains brillants, scintillants à bords tranchés, très mobiles se déplaçant dans tous les plans possibles.

On se rend compte immédiatement de la différence très nette que sépare grandes albumines et nucléo-albumine, et permet de les reconnaître facilement en solution.

Si donc, je résume tous ces points je pense établir la série suivante de phases dont on peut à volonté modifier le nombre dans l'exposé, mais dont la nature et la succession sont les suivantes :

1. Augmentation des mouvements (très passagère).
- 2 Ralentissement des mouvements et rétraction du corps cellulaire.
3. Le noyau devient opalescent.
4. Les mouvements des grains se ralentissent encore, le noyau présente des granulations et devient plus lumineux.
5. Les mouvements sont très faibles, la membrane est très visible, le noyau de plus en plus granuleux.
6. Les mouvements sont nuls, le noyau est tout granuleux et aussi lumineux que le reste de la cellule.
7. La cellule se ratatine et se fragmente (phase très lente).
8. La fragmentation atteint le noyau et les nucléo-albumines scintillantes, vont se mouvoir dans le milieu ambiant.

Parfois le noyau devient peu lumineux et granuleux seulement au moment où cessent les mouvements, il peut rester sombre jusqu'au moment où commence la désintégration (ce phénomène est le même que celui décrit plus haut à propos de l'action des toxiques).

Au-dessus de 9 ‰ les phénomènes se passent dans les mêmes conditions, de la même façon, mais à une vitesse bien plus grande et leur observation

devient très difficile. Vers 20 ‰ l'action est presque immédiate et la destruction très rapide.

Telles sont donc les modifications produites par l'eau salée sur les leucocytes.

La concentration de 6 ‰ au NaCl est la seule pour laquelle ils demeurent vivants normalement, au-dessous ils meurent soit par hydrolyse, soit par coagulation.

VI. LE SÉRUM PHYSIOLOGIQUE

Une remarque vient alors à l'esprit. Si lorsque nous mettons des leucocytes dans du NaCl à 8 ‰, nous les voyons souffrir et mourir, comment vont se comporter dans les vaisseaux les leucocytes d'un sujet à qui l'on fait une injection de sérum dit physiologique à 8 ‰ ? Il est évident qu'ils vont se trouver dans des conditions défavorables et que, malgré le travail rapide effectué par l'organisme pour ramener la teneur du sang en divers sels au taux normal, il y a une période où l'injection de sérum est nuisible. Faut-il alors injecter à 6 ‰ ? L'hémolyse va se produire et sera aussi nuisible que la surcharge chlorurée.

Je pense que la seule façon possible d'éviter ces deux inconvénients, c'est d'injecter très lentement la solution à 6 ‰ que l'on pourra sans inconvénient porter à 6,5 ‰ ; et comme on ne fait d'injections de cette espèce que chez des sujets déshydratés, il n'y a pas à craindre, en injectant lentement que l'osmose des sels contenus en excès dans l'organisme ne se fasse pas vers les vaisseaux qui en contiendront moins que les espaces lymphatiques. D'ailleurs sans que je puisse préciser la valeur saline par laquelle j'ai constaté le fait, j'ai vu que vers 6,5 ‰ environ l'hémolyse semble être insignifiante.

CHAPITRE II

Les variations de la température

Je viens d'exposer les résultats des modifications de la composition chimique du milieu où vit la cellule, mais il y a des modifications physiques, comme celles de la température, dont l'action est des plus importantes.

1. TEMPÉRATURE NORMALE

Tout ce que je viens d'exposer au sujet du NaCl se trouve bien mieux précisé si à la notion de salinité on ajoute celle de température.

En effet, j'ai constaté et exposé déjà (56) que la température joue un rôle important dans l'action du NaCl sur les cellules. Or, tous les phénomènes que je viens de décrire sont des phénomènes étudiés à la température d'environ $+35^{\circ}$ à $+38^{\circ}$. Mais au moyen de ballons d'eau, j'ai pu, sans diminuer l'intensité lumineuse, diminuer l'intensité calorifique des rayons tombant sur l'ultramicroscope.

Par une petite lampe et avec une platine chauffante, j'ai pu élever la température de mes préparations, établir ainsi une échelle de température, et voir quel rapport existait entre cette température et l'action du NaCl sur les leucocytes. J'ai constaté que la température de $+37.5$, température rectale moyenne de l'homme adulte, la succession des huit stades indiquée plus haut pour la surcharge chlorurée se faisait avec une certaine vitesse pour une concentration donnée, avec une autre

vétesse pour une autre concentration. Je ne fixe aucun nombre, car il s'agit de faits purement relatifs, et ce qui dans le sang de tel sujet se produira en cinq minutes, demandera, toutes conditions égales d'ailleurs, trente secondes ou au contraire un quart d'heure pour se produire dans le sang de tel autre.

J'ai donc, dis-je, constaté que si la concentration était variable et la température fixe, la réaction au NaCl variait dans le même sens que la concentration, mais aussi, lorsque la concentration est fixe et et la température variable, la réaction au NaCl varie dans le même sens que la température.

La température normale de l'organisme étant $+37^{\circ}5$, j'ai pris pour terme de comparaison les variations produites à $+37^{\circ}5$ par une surcharge en NaCl croissant de 0,5 en 0,5 pour 1.000 dans le sang d'un sujet donné, j'ai comparé ces variations à celles produites dans le même temps aux mêmes concentrations pour des températures croissant de $0^{\circ}5$ en $0^{\circ}5$, dans le sang du même sujet.

Et j'ai pour le sang à la température de $+37^{\circ}5$, du sujet expérimenté, pu dresser par exemple, quatre minutes après la prise de sang, le tableau suivant :

T	Concentration en NaCl	Phase où se trouvent les leucocytes après 4 m.
$+ 37^{\circ} 5$	6 $\frac{0}{1000}$	2
	6,5	2
	7	3
	7,5	4
	8	4
	8,5	5
	9	5
	9,5	5
	10	6

2° Hyperthermie

J'ai exposé déjà à la Société médicale des Hôpitaux de Lyon (56) les faits que j'ai constaté par l'élévation de la température. Le chauffage accélère les mouvements jusqu'à $+44^{\circ}$, au delà ils cessent brusquement. De plus le NaCl réagit plus fortement sur les leucocytes lorsqu'il y a élévation de la température. Ces phénomènes peuvent être exprimés par un tableau, comme je viens de le faire pour la surcharge chlorurée à la température normale. Pour une concentration donnée, l'élévation de la température provoque des phénomènes qui, dans le même temps, ne se seraient produits à la température de $+37^{\circ}5$ que pour une concentration plus élevée; j'ai vu (56) que : « Une augmentation de 1 ‰ à 37° donne les mêmes résultats en vitesse et intensité que ceux obtenus par une augmentation de 0,5 ‰ à $+40^{\circ}$, de 0,2 ‰ à $+48^{\circ}$, et de valeurs intermédiaires pour les valeurs intermédiaires. » C'est ce qu'exprime le tableau ci-dessous.



La lecture de l'activité leucocytaire se fait sur ce tableau en suivant la ligne afférente à la température et à la surcharge (au-dessus de 6 ‰) sur lesquelles

on veut être renseigné et en voyant à quelle ligne oblique correspond leur jonction. Suivant que cette ligne est plus proche de la base ou du sommet de la flèche pointillée, l'activité est plus ou moins grande. Alors, par exemple, une surcharge de 0,5 ‰ et une température de + 41° produisent le même effet qu'une surcharge de 0,8 et une température de 39°, puisque ces valeurs conduisent à la même ligne, etc. Ce tableau n'est pas l'expression précise du phénomène, il est seulement une figuration approchée, car il est impossible de mesurer exactement la valeur de l'activité des mouvements des grains.

3° *Hypothermie*

La diminution de la température a pour effet d'engourdir les leucocytes qui, non seulement présentent une cessation des mouvements amœboïdes, mais encore une légère diminution, puis un ralentissement marqué des mouvements des granulations atteignant presque la cessation de toute motilité. C'est donc le phénomène inverse de celui constaté pour l'hyperthermie. Mais le refroidissement ne fait pas comme la chaleur, il n'a pas une valeur au delà de laquelle le mouvement soit pour toujours détruit, il ne produit pas de coagulation.

Il semble donc bien que l'on puisse, du chapitre qui se termine ici, tirer cette conclusion générale : Le leucocyte présente, sous l'action de la chaleur, deux modifications internes considérables :

1° Il présente une activité interne plus élevée à mesure que croît la température ;

2° Mais cette activité est bientôt réfrénée du fait de la plus grande sensibilité que présente le leucocyte à chaud au NaCl;

3° Si la température baisse au-dessous de $+ 37^{\circ}$ environ, les mouvements se ralentissent, si elle dépasse $+ 44^{\circ}$, le leucocyte meurt coagulé.

CHAPITRE III

Les Variations des Corps Gélifiants autres que NaCl

Nous avons vu, dans la première partie de ce travail, que les causes extérieures capables de gélifier le protoplasma peuvent toutes être ramenées à quelques types : acides, sels, déshydratants proprement dits :

Or, il existe dans l'organisme, soit normal, soit pathologique, non seulement du NaCl, mais bien d'autres sels qui pourraient gélifier le protoplasma ; toutefois, sauf dans les cas d'empoisonnements salins, la teneur en sels autres que NaCl ne peut jamais atteindre dans le milieu intérieur un bien haut degré et est incapable d'agir sur les cellules ; les acides de déchet sont innombrables et se produisent souvent en quantité considérable. Ainsi, les acides lactique, urique et hippurique, les divers acides aminés, les alcaloïdes et produits divers provenant de la décomposition des albuminoïdes, donnent, à des doses qu'il m'a été impossible de préciser, car je n'ai eu à ma disposition que des produits impurs, des résultats semblables à ceux produits sur les cellules par les acides minéraux ou les sels et les déshydratants.

De même les bouillons où ont été cultivés diverses espèces microbiennes, mis au contact des cellules animales gélifient plus ou moins complètement celles-ci et en tout cas densifient toujours assez leur membrane pour gêner considérablement leur fonctionnement avec des sérums antitoxiques divers : antidyph-térique, antidyentérique, antistreptococcique (1), et j'ai constaté que ces sérums gélifient le protoplasma leucocytaire. Cette notion de la gélification des leucocytes par les produits de déchet de l'organisme normal ou pathologique doit-être considérée comme d'une haute importance comme on le verra dans la quatrième partie de ce travail.

CHAPITRE IV

Les Variations des Cellules dissociées d'organes pluricellulaires sous l'action des Variations du NaCl des Déchets de l'Organisme et de la Température.

Les modifications des cellules, des organes sont identiques à celles des leucocytes. Toutefois, il est nécessaire de donner quelques détails et de décrire les éléments sur lesquels j'ai opéré.

M'occupant, au moment où j'entrepris ces recherches, de questions relatives au mal de Bright, j'étudiai en premier lieu, le rein. Sur un cobaye fraîchement

(1) Provenant de l'hôpital Desgenettes.

tué, prélever le rein et sur cet organe, prendre de la substance corticale que l'on dissocie le plus rapidement possible à tiède (35° à 38°) dans du sérum à 6 ‰ de NaCl et observer. On cherche dans la masse de débris que l'on aperçoit dans le champ du microscope une cellule intacte. S'il n'y en a pas, recommencer la préparation. Lorsqu'on en a trouvé une, diaphragmer l'oculaire à 1^m/₁₆ et observer, par surcharge en NaCl, en ajoutant d'une goutte de solution à 3 ‰ par exemple ; on voit les mouvements se ralentir. Répéter l'expérience avec diverses solutions des sels ou d'acides amidés et corps de désintégration cellulaire, faire chauffer, ou refroidir et l'on constate la même série de phénomènes qu'avec les leucocyte.

J'ai ensuite expérimenté en suivant la même marche sur les éléments suivants :

- Foie de cobaye ;
- Poumon de cobaye ;
- Foie de grenouille ;
- Rein de grenouille ;
- Poumon de grenouille ;
- Corps Thyroïde frais de veau ;
- Thymus frais de veau ;
- Endothélium artériel de cobaye ;
- Péritoine de cobaye (épithélium) ;
- Epiploon de cobaye (épithélium) ;
- Estomac de cobaye (muqueuse) ;
- Intestin de cobaye (muqueuse) ;
- Ovaire de cobaye ;
- Muscles lisses (utérus) de cobaye ;
- Muscles striés de grenouille.

De tous ces éléments ce sont les cellules de l'endothélium artériel et celles du péritoine et du mésentère qui se sont le plus rapprochés des leucocytes, soit comme aspect général, soit comme activité. Au contraire, le rein, le foie, le muscle sont très spéciaux d'aspect, à grains très fins, peu mobiles, et l'action de la surechloruration et du chauffage est bien moins évidente sur eux.

Enfin le tissu nerveux ne m'a donné qu'une bouillie où les cellules ne peuvent avec les procédés directs être nullement retrouvées.

Le résumé de ces trois chapitres peut donc, en ne considérant que ce qui peut exister dans l'organisme sans tenir compte des faits généraux énoncés plus haut, être exprimé simplement par cette proposition :

1° Les cellules libres ou associées de l'organisme animal soumises à un taux de chlorure de sodium plus ou moins élevé que celui qui leur est normal (6 ‰) dépérissent et meurent, soit par coagulation (hyperchloruration), soit par dissolution (hyperhydratation) ;

2° Les produits de déchets de l'activité cellulaire (acides amidés, corps puriques, etc...) ont la même action que le NaCl en excès ;

3° La chaleur active les mouvements internes des cellules, mais en même temps les rend plus sensibles à l'action des gélifiants. Le froid ralentit les mouvements, mais non d'une façon définitive.

REMARQUE

En terminant cette deuxième partie, il est nécessaire d'attirer l'attention sur le point suivant :

Bien que les mouvements internes soient concomitants, avec les mouvements amœboïdes et qu'ils ne se trouvent pas chez les leucocytes et les diverses cellules mortes, qu'ils soient surtout intenses chez les jeunes cellules, certains auteurs ont voulu y voir un processus thaumatologique (18). FAVRE notamment reprenant les idées de KIEFER et de divers autres (18) les considère comme dus à l'osmose, ce que je considère comme vrai, mais de ce fait il en conclut qu'on doit les considérer comme un phénomène de mort. Il n'en est rien. En effet :

1° Les leucocytes mourant ont des mouvements faibles ;

2° Les leucocytes morts ne se meuvent plus ;

3° Les toxiques, les déshydratants arrêtent les mouvements ;

4° Leur activité maxima coïncide avec le pouvoir ségréateur le plus actif ;

5° Les cellules jeunes ont des mouvements très actifs, les vieilles les ont peu actifs.

Tous ces faits me portent à penser que ces mouvements non seulement sont des phénomènes vitaux mais encore sont la mesure et l'expression de la fonctionnalité et de l'activité cellulaire.

Reprenant sous une autre forme une formule de QUINTON, on peut dire que :

POUR SON HAUT FONCTIONNEMENT CELLULAIRE, LA VIE TEND A MAINTENIR UNE ACTIVITÉ OPTIMA DES GRANU-

LATIONS INTRAPROTOPLASMIQUES, TOUTE MODIFICATION EN PLUS OU EN MOINS DE CETTE ACTIVITÉ CORRESPOND A UN PROCESSUS DE MORT.

Ainsi toute cause de ralentissement (surcharge chlorurée), toute cause d'exaltation des mouvements (surcharge aqueuse), seront des causes de mort. La vie ne peut donc se maintenir qu'entre des limites bien définies.

TROISIÈME PARTIE

RÉSUMÉ ET EXPOSÉ D'ENSEMBLE DE LA PREMIÈRE SECTION, SA SIGNIFICATION

Voici maintenant venu le moment de résumer toute cette première section et de montrer comment, de mes expériences *in vitro*, je me suis acheminé vers les expériences *in vivo* citées plus loin.

En effet, tous les éléments qui gélifient les cellules se retrouvent dans le sang, la lymphe, les humeurs diverses, en un mot dans le milieu intérieur des cellules des malades. Ce sont les acides, les sels, les toxines, les acaloïdes, les alcools, etc. Or nous avons un exemple de surcharge acide chez le goutteux (acide urique), de surcharge saline chez le brightique (chlorure de sodium), de toxinhémie chez les infectés, d'alcoolisation au point de provoquer la production d'aldéhyde chez le buveur invétéré.

D'autre part, les alcalins dispersent le protoplasma s'ils sont en excès, mais ils sont nécessaires à une certaine dose, pour que celui-ci ne se gélifie pas. Or

dans le milieu intérieur de notre organisme, se trouve précisément le phosphate de soude qui est un alcalin. Que sa teneur tombe au-dessous de la normale, que son alcalinité soit neutralisée par un acide, et ce que j'ai vu *in vitro* se réalisera *in vivo*.

C'est à montrer cette relation entre l'observation *hors de l'organisme* et *dans l'organisme* que je me suis attaché dans la deuxième section qui va retracer tous les faits cliniques que j'ai pu recueillir et tenter d'en déduire quelques remarques thérapeutiques.

Il conviendrait aussi de faire ressortir les relations entre les conditions de vie actuelle de notre organisme et celles qui les ont engendrées, c'est-à-dire l'évolution du milieu intérieur des organismes animaux à travers les âges géologiques, mais cette étude qui a été faite ailleurs (Société Linnéenne de Lyon 1910) sortirait du cadre d'un travail médical, et bien qu'elle m'ait en partie amené aux considérations exposées dans la première section, je me contenterai d'indiquer à l'Index bibliographique les auteurs que j'ai consultés à ce sujet (5, 17, 26, 34, 35, 36, 37, 47, 48, 51, 60).

DEUXIÈME SECTION

ÉTUDES CLINIQUES

CHAPITRE PREMIER

Le Chlorure de Sodium et les maladies où se rencontrent la rétention chlorurée. — Les divers gélifiants pathologiques.

Les considérations cliniques que je veux formuler en tout premier lieu après les données expérimentales exposées plus haut sont relatives aux conséquences pathologiques de l'action du NaCl sur les cellules de l'organisme humain dues à une rétention de ce sel dans le milieu intérieur. Comme nous le verrons, pas plus *in vivo* que *in vitro*, le NaCl n'est seul capable de gélifier les cellules.

Si une toxine, du fait de l'introduction d'un microbe se trouve sécrétée dans le milieu intérieur, les cellules qui seront atteintes par elle se trouvent, de ce fait, plus ou moins gélifiées, et par suite amoindries dans leur fonctionnalité. Que ce soient des cellules sécrétrices du foie, du rein, etc., on voit immédiatement le travail rénal ou hépatique se mal faire, et des éléments gélifiants (tous éléments de déchet comme je l'ai montré plus haut) ne pas être éliminés comme ils devraient l'être. Nous avons dès lors un cercle vicieux où le fait de la légère gélification des

cellules provoque la surcharge du milieu qui les baigne en gélifiants. On comprend dès lors pourquoi je dis que dans toutes les maladies on peut trouver toute espèce d'éléments gélifiants dans le milieu intérieur. C'est pourquoi on peut dire que la réaction chlorurée est non pas un signe propre à telle maladie, mais qu'elle peut se rencontrer dans toute maladie, surtout dans les maladies fébriles et que dans le mal de Bright elle est caractérisée simplement par une netteté ordinairement plus grande. Voyons donc ce qui se passe dans les deux cas types que nous pouvons rencontrer.

1° Le milieu intérieur du sujet considéré est concentré à plus de 6 ‰ de NaCl.

Dans ce cas, sous l'influence même de la surcharge chlorurée, nous savons que va se produire une gélification plus ou moins marquée des cellules, un épaissement de la membrane.

Le rôle physiologique du sel devient, si je puis ainsi m'exprimer, négatif. Il faut diminuer la concentration saline du milieu intérieur de manière à la ramener à 6 ‰. Que va-t-il se passer lorsque ce taux sera atteint.

Les cellules gélifiées mortes ne vont pas se modifier, mais il en est qui ne sont pas mortes encore, parmi elles les unes sont fort atteintes, les autres sont encore très mobiles et une prolifération cellulaire à l'intérieur de l'organisme est encore possible.

Alors le régime déchloruré ou achloruré est susceptible de donner de bons effets.

2° *Le milieu intérieur du sujet considéré est surchargé de produits de déchets acides (acide urique) toxiniens ou autres.*

Au point de vue cellulaire :

Ce cas ne m'arrêtera pas longtemps, car il n'y a rien autre à dire en ce qui concerne l'état des cellules, que ce que je disais sur la surcharge chlorurée. Mais les conséquences thérapeutiques sont toutes différentes. En effet, pourquoi les cellules sont-elles ici gélifiées? Parce que leur milieu vital est moins alcalin qu'il ne devrait l'être. Notre soin devra donc être de tâcher de relever l'alcalinité.

Ce sont là des points que le chapitre suivant exposera avec détails. Il nous faut d'abord montrer les relations que nous offrent un certain nombre de faits cliniques avec les faits constatés *in vitro*, aussi ai-je réuni une série d'observations où l'on trouvera indiqués comparativement l'état leucocytaire, l'état général, la température, la teneur des urines, l'issue de la maladie, etc.

TABLEAUX D'OBSERVATIONS CLINIQUES ET INTERPRÉTATION

OBSERVATIONS DE NÉPHRITES

NOTA. — Les prises de sang destinées à mesurer l'activité leucocytaire ont été faites sur le sujet vivant, sauf pour l'observation n° 3, où la prise a été faite cinq heures après la mort.

1° Observation d'un malade couché au lit n° 12, salle St-Augustin;
Poiri...
Profession : (?)

Age en 1910 : (?)

Diagnostic : Néphrite.

Antécédents : Rien de rénal, cliniquement observable.

Symptomatologie actuelle : Œdème assez marqué des membres inférieurs. Pas de phénomènes généraux.

Dosage de NaCl dans les urines : 5,73 ‰.

Quantité d'urine en 24 heures : 2,400.

Activité leucocytaire (1) : 1.

Tension artérielle : (?)

Éléments urinaires anormaux : globuline, urobiline, pigments biliaires.

2° Observation d'une malade couchée au lit n° 11 de la salle Benedict-Teissier.

Chava...

Profession : aucune.

Age en 1910 : 73 ans.

Diagnostic : Néphrite interstitielle, Athérome.

Antécédents : Rien de rénal, cliniquement observable.

Symptomatologie actuelle : Œdème des jambes depuis un an, cet œdème n'est pas constant. Crises d'essoufflement. Toux parfois un peu hémoptoïque. Un peu de pollakiurie nocturne avant son arrivée à l'hôpital. Actuellement oligurie. Le cœur est volumineux, rejeté un peu à gauche. A l'appendice xiphoïde on perçoit un rythme à trois temps. A la pointe, le premier bruit est sourd ; à l'orifice aortique, il y a un souffle systolique.

Dosage du NaCl dans les urines : 4,10 ‰.

Quantité d'urine en 24 heures : 2.100.

Activité leucocytaire : 1.

Tension artérielle : 21.

Éléments urinaires anormaux : énorme disque d'albumine; de temps à autre la sérine se montre davantage.

(1) Cette activité a été définie plus haut. Je rappelle qu'elle s'apprécie en comparant la rapidité des mouvements des grains d'un leucocyte donné à celles correspondant aux degrés d'une échelle graduée de 0 à 10, où 0 correspond à l'immobilité et 10 à l'activité maxima précédant la dissolution du leucocyte et correspond à la valeur normale de cette activité.

3° Observation d'un malade couché au lit n° 24 de la salle St-Augustin.

Ber...

Profession : Cultivateur.

Age en 1910 : 73 ans.

Diagnostic : Néphrite chronique. Dilatation du cœur droit. Péricardite purulente constatée à l'autopsie.

Antécédents : A eu autrefois un panaris profond. Rien de rénal, cliniquement observable.

Symptomatologie actuelle : Depuis quatre ans, il se présente de la dyspnée, quelques hémoptysis, des épistaxis, des râles se font entendre à la base gauche. A droite, les deux temps de la respiration sont égaux. L'expectoration est oedémateuse.

Les artères sont scléreuses, il a de la tachycardie, les bruits du cœur sont sourds. Il y a du gonflement présystolique des jugulaires, de l'œdème des jambes. Le ventre est ballonné. Quelque temps après l'observation de ces signes, le pouls devient rapide (124) et un épanchement se manifeste peu à peu à la base droite.

Dosage du NaCl dans les urines : 4 ‰ environ.

Quantité d'urine en 24 heures : 1,500.

Activité leucocytaire : 1.

Tension artérielle : 17.

Éléments urinaires anormaux : Disque léger d'albumine, quantités égales de sérine et de globuline, non acéta soluble, mais intrasoluble et lentement reprecipitable.

4 Observation d'une malade couchée au lit n° 11 de la salle Bénédic Teissier.

Deli...

Profession : aucune.

Age en 1910 : 60 (?)

Diagnostic : Néphrite.

Antécédents : Rien de rénal, cliniquement observable.

Symptomatologie actuelle : Affaiblissement, température un peu élevée, polyurie légère, œdème des membres, rétention chlorurée de plus en plus marquée.

	NaCl ‰	Quantité d'urine en 24 heures
La malade est soumise à un régime alternativement chloruré et déchloruré et pendant ce régime on pratique chaque jour ou à peu près le dosage du NaCl dans les urines.	2,92	2400
	4,44	2700
	3,51	2400
	3,53	2000
	4,21	1750
	4,51	1880
	3,65	3900
	3,89	2200
	2,34	1450
	1,94	2000

Activité leucocytaire : 1 à 0.

Tension artérielle : (?).

Eléments urinaires anormaux : Globuline.

Observations non portées au tableau I.

5° Ro..., lit n° 18. Salle B. Teissier.

Profession : ménagère.

Age en 1910 : 74 ans.

Diagnostic : coma urémique. Néphrite interstitielle.
(Edème cérébral.

Antécédents : Rien de rénal, cliniquement observable.

Symptomatologie actuelle : Arrivée dans le coma, la malade ne présente pas de signes nets d'hémiplégie. A peine une légère déviation conjuguée de la tête et des yeux à gauche, ébauche de Babinsky à gauche. Pupilles en myosis. Mort. Nécropsie.

Dosage du NaCl dans les urines : Impossible par absence d'urines.

Activité leucocytaire : 1 (à peine).

Tension artérielle : (?).

Eléments urinaires anormaux : (?).

6° Piol..., lit n° 4. Salle Saint-Augustin.

Profession : apprêteur.

Age en 1910 : 37 ans.

Diagnostic : Néphrite chronique.

Antécédents : Polyurie consécutive à refroidissement il y a trois ans.

Symptomatologie : Douleur lombaire continue. Examen viscéral entièrement négatif.

Dosage de NaCl dans les urines : 3 (environ ‰).

Quantité d'urine en vingt-quatre heures : 1500.

Activité leucocytaire : 3 à 4.

Tension artérielle : 16.

Éléments urinaires anormaux : albumine assez considérable.

7° Car..., lit n° 32, salle Saint-Augustin.

Profession : manœuvre.

Age en 1910 : 61 ans.

Diagnostic : Alcoolisme, aorte chronique, néphrite chronique.

Antécédents ; Alcoolisme, polyurie nocturne.

Symptomatologie : Œdème blanc, oppression, quelques taches purpuriques sur l'épaule droite, douleurs au creux épigastrique. Mort, nécropsie.

Dosage du NaCl dans les urines : 3.95 ‰.

Quantité d'urine en vingt-quatre heures : 1650.

Activité leucocytaire : 1 à 2.

Tension artérielle : 15 à 16.

Éléments urinaires anormaux : disque moyen d'albumine.

Observations d'infections diverses. (Rapportées à une durée de 10 jours).

1° Tuberculose pulmonaire.

Malade couché au lit 1, salle Saint-Augustin.

Température : monte de 37°,5 à 40°.

Activité leucocytaire : reste très diminuée tout le temps.

2° Bronchite fétide.

Malade couché au lit 5, salle Saint-Augustin.

Température : croît de 38° à 40°, puis décroît de 40° à 38°.

Activité leucocytaire : presque nulle.

3° Phtysie laryngée.

Malade couché au lit 7, salle Saint-Augustin.

Température : décroît de 39°,5 à 38°,5.

Activité leucocytaire : décroît de 1 à 0.5 (très diminuée).

4° Bacillose pulmonaire.

Malade couché au lit 35, salle Saint-Augustin.

Température : croît irrégulièrement de 40° à 40°,5.

Activité leucocytaire : diminue de 1 à 0 (nulle).

Ces quatre observations sont relatives à des malades graves dont le milieu intérieur très fortement chargé en produits gélifiants agissait très vivement sur les leucocytes, même lorsque la température baissait, comme pour les observations 2 et 3.

La série suivante se rapporte à des cas où l'organisme se débarrassa bien des corps gélifiants :

1° Pleuro-péritonite.

Malade couché au lit 39, service de M. Lafforgue (Hôpital Desgenettes).

Température : décroît de 40° à 38°,5.

Activité leucocytaire : décroît de 6 à 3 (à peu près normale).

(Infection légère, température élevée, d'où résulte une accélération, suivie à la guérison d'un ralentissement).

2° Péritonite infectieuse.

Observation personnelle.

Température : croît d'abord jusqu'à 41°, puis décroît de 41° à 37°,5.

Activité leucocytaire : passe de 6 à 1 (de la normale à une valeur très faible).

(Infection grave au début, l'activité est à peine augmentée malgré la fièvre ; puis la température baissant, seule l'infection agit et ralentit les leucocytes qui, après guérison, restent quelque temps ralentis par l'accumulation de toxines).

3° Typhoïde.

(Service de M. Job, Hôpital Desgenettes).

Température : de 38° à 40°,5, puis retour à 37°,5.

Activité leucocytaire : croît de 3 à 5 (atteint la normale).

4° Bronchite bacillaire.

Malade couché au lit 4, service de M. Lafforgue (Hôpital Desgenettes).

Température : croît de 38° à 38°,5.

Activité leucocytaire : presque nulle.

5° Pleurésie.

Malade couché au lit 51, service de M. Lafforgue.

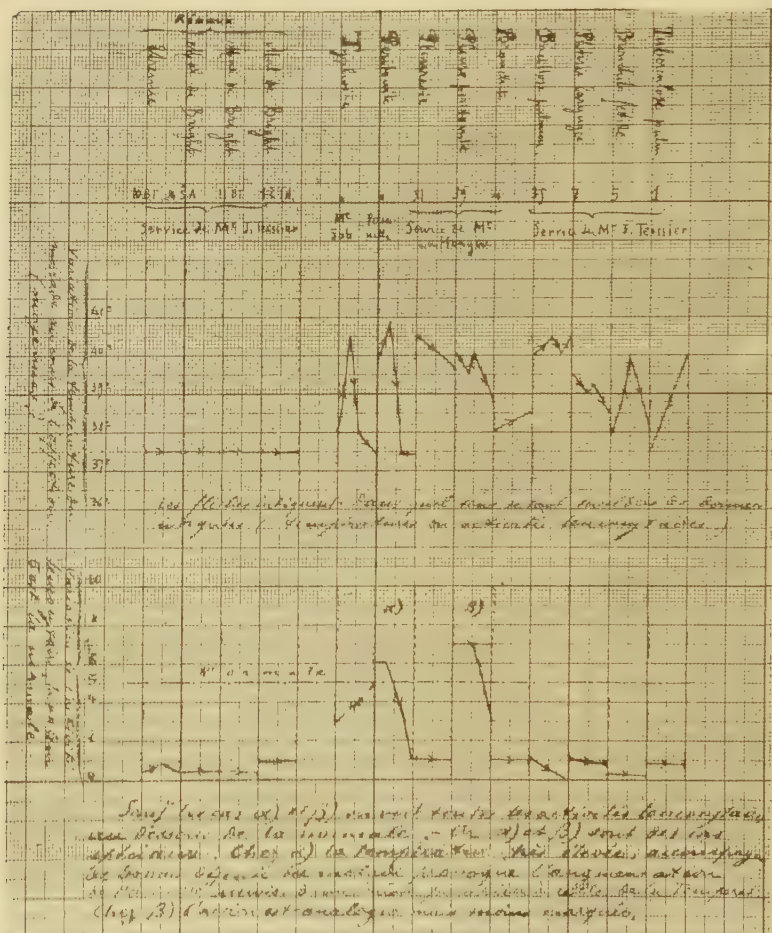
Température : décroît de 40°,5 à 39°,5.

Activité leucocytaire : presque nulle.

(Malgré la baisse de température, l'infection subsiste).

Ces observations, ainsi que celles de brightisme, me semblent pouvoir être résumées par le tableau suivant.

TABLEAU I.



Deux idées se dégagent directement de ce tableau I.

1° Dans les maladies non fébriles, mais concomitantes à la surcharge saline, il y a ralentissement des mouvements des grains leucocytaires.

2° Dans les maladies infectieuses, si la cause gélifiante (toxine?) se trouve combattue par la composition du milieu intérieur sels, anti-toxines?) le leucocyte ne se ralentit pas, et même, sous l'action de la fièvre, s'accélère; mais si la cause gélifiante est la plus puissante, il se ralentit et s'arrête.

Ces deux renseignements sont tout ce que je demande à ce tableau; ils suffisent pour montrer que ce que j'ai observé *in vitro* a un équivalent *in vivo* et qu'il n'est pas absurde de supposer que certains faits constatés dans des expériences sur les cellules isolées sont vrais dans le corps d'un malade.

TABLEAU II

<i>Rénaux.</i>			
	NaCl pour un litre d'urine	Pression artérielle	Activité leucocytaire
<i>Salle B. Teissier</i>			
Lit n° 14 (Chagn.)...	4,25	20	2
Ann. Fourn. Louise.	5,90	17	3
<i>Salle Saint-Augustin :</i>			
Lit n° 13 (Régn.)...	4,79	»	2
Lit n° 29 (Masm)...	3,40	17	1
Lit n° 23 (Per.).....	3,61	16	2
Lit n° 41 (Bar).....	7,48	19	1
Lit n° 9 (Feh.).....	7,60	25	1
<i>Divers.</i>			
	N° des Lits	Activité leucocytaire.	
Diabète.....	BT 18	1	
Bacillosepulm	BT 4	3	
id	BT 5	2	
id	BT 6	2	
Syphilis.....	BT 7	2	
Bacillose.....	SA 2	1	
Syphilis.....	SA 5	2	
Bacillose.....	SA 8	3	
id	SA 33	3	

Service de M. Lafforgue :

	N° des lits	Activité leucocytaire
Dyspepsie éthylique.....	7	— 2
Paludisme.....	9	— 3
Orchite. Fièvre de Malte.	11	— 1
Pleurésie.....	51	— 1

Observations personnelles.

Bacilliose pulmon.....	1
id.	1
Bronchite.....	3
Bronchite.....	4
Bronchite.....	2

Voici donc toute une série de faits, d'observations cliniques présentés, comment les faits expérimentaux vont-ils les éclairer ?

Une explication peut être offerte notamment en ce qui concerne le brightisme.

Alors que chez certains malades l'albuminurie est constituée par une élimination de sérine, de globuline, chez d'autres, ce seront des albumoses, etc., ou des corps voisins de ces éléments; alors que chez certains, l'élimination sera extrêmement faible, mesurée par quelques centigrammes, chez d'autres elle atteindra au contraire plusieurs grammes, et même on verra que parfois le taux de l'élimination albumineuse peut atteindre 20 grammes par 24 heures, ce qui représente, en estimant à 5 litres la quantité de sang possédée par un homme de 60 kilogs environ, le $\frac{1}{20^e}$ de l'albumine circulante totale, c'est-à-dire que la déperdition devient considérable et le pronostic est très grave.

Or, comment expliquer que sous l'influence de

causes ordinaires des néphrites aiguës : scarlatine, syphilis, variole, rougeole, pneumonie, angine, typhoïde, choléra, grippe, oreillons, érysipèle, appendicite, toxines diverses, auto-intoxications, froid, etc., puissent se créer dans des conditions telles que ce rein qui, normalement, ne doit point laisser passer d'albumines, les laisse passer maintenant, tantôt peu, tantôt beaucoup ?

C'est là ce que je veux tâcher d'élucider sans m'appuyer sur aucune donnée autre que celles fournies par l'expérimentation et la clinique.

J'ai constaté que lorsque des cellules se trouvent en un milieu capable de les gélifier, cette gélification s'accompagne de la mise en liberté d'une partie du protoplasma (hydrosols réversibles). Ainsi un léger excès de NaCl gélifiera une partie de la cellule, et dissoudra une autre partie de cette cellule. Ces albumines ainsi dissoutes pourront être entraînées dans le sang et de là dans l'urine. Les parties gélifiées, ou bien resteront en place, ou bien se désintègreront. Si elles se désintègrent, elles seront entraînées comme celles qui se sont dissoutes dès le début. Si elles restent en place, elles seront incapables, si la modification porte par exemple sur les cellules du foie ou de l'intestin, de fabriquer des albumines normales aux dépens des aliments et laisseront passer dans le sang des albumines non assimilables et devront par suite être expulsées.

Ou bien, si la modification porte sur les cellules rénales deux processus se présenteront : si les cellules ne se désintègrent pas, elles deviendront néanmoins

incapables d'arrêter les albumines du sang, et si elles se désintègrent elles laisseront passer dans l'urine leur propre substance.

Mais d'ailleurs sous la simple action du chlorure de sodium sur les albumines libres, celle-ci peuvent présenter des modifications telles que telle albumine incapable de passer à travers un filtre donné, devient, après action de NaCl, capable de traverser ce filtre.

Des expériences sur ces modifications effectuées avec divers albuminoïdes notamment l'oréalbumine (1), la fibrine, l'hémoglobine et enfin les albumines du sérum prises sur le sérum entier, m'ont permis de voir que sous l'action d'une surcharge chlorurée légère, ces albumines peuvent filtrer avec plus de facilité qu'elles ne le font lorsqu'elles sont dissoutes dans un milieu peu ou pas chloruré.

Pour vérifier le fait, il suffit de préparer une solution de l'albumine à étudier dans l'eau pure, d'en prendre une partie et d'ajouter à cette partie 10 ‰ de NaCl, de faire une numération du nombre des grains contenus dans un certain nombre de champs microscopiques dans l'une et l'autre de ces solutions ; de faire filtrer séparément chacune d'elles et de renouveler la numération, on constatera que la solution salée à 10 ‰ a laissé filtrer un plus grand nombre de grains que celles en milieu non salé.

Pour effectuer ces numérations il suffit de diaphragmer l'oculaire de façon à n'avoir qu'un champ très réduit, par exemple avec un diaphragme de 1^{mm} de diamètre. On compte le nombre de grains visibles, puis on déplace la préparation, on répète l'opération un certain nombre de fois et on fait la somme des nombres de grains ainsi trouvé. Ainsi le tableau ci-dessous a été obtenu de cette façon (il a déjà été publié à la Société de Biologie).

(1) Les expériences dont je vais parler ont été faites sur des albumines plongées dans les liquides C ou D.

	Numération sur 10 champs avec NaCl à 6 ‰	Nombre de grains d'albumine avec NaCl à 10 ‰
Fibrine	5	12
	5	12
Albumine	6	9
	6	10
	6	11
	6	9
Sérum entier.	6	10
	7	11
	8	12
	12	15
Hémoglobine.	10	12
	12	14

On se rend compte, d'après ces tableaux que, sous l'influence de la surchloruration du milieu intérieur, les albumines circulantes peuvent subir au niveau du rein une filtration qui normalement ne se produirait pas; mais aussi cette filtration ne semble guère capable de donner les quantités considérables d'albumines que l'on voit parfois en clinique alors que la désintégration cellulaire serait bien plus capable d'en rendre raison. En effet, nous avons au niveau du rein un processus inflammatoire, les cellules prolifèrent, mais, en même temps, malades, elles assurent mal leur fonction sécrétive du chlore qui est nécessaire pour assurer l'élimination des molécules élaborées par échange d'une molécule NaCl contre une molécule $\text{NH}_2\text{-CO-NH}_2$, en même temps que l'urée, le NaCl s'accumule dans le milieu intérieur, les cellules de tout l'organisme subissent l'action de cette surcharge saline compliquée d'une surcharge uréique, et ce sont bien entendu les cellules déjà malades, c'est-à-dire modifiées dans leur fonctionnalité qui la

subissent le plus fortement. Les cellules du rein se gélifient plus ou moins complètement et alors s'installe l'albuminurie, l'élimination des cylindres en même temps que la baisse de taux de l'urée et des chlorures.

Tous ces points ne prétendent pas à être une expression des faits, car il est bien impossible de voir directement ce qui se passe chez un malade. Ils ne sont que l'expression logique déduite des faits expérimentaux et des faits cliniques, de ce que peut être le processus de la néphrite et de l'albuminurie si, chez le vivant, il y a accord entre les faits cliniques et les faits de laboratoire.

CHAPITRE II

Considérations thérapeutiques.

Les faits observés *in vitro* que j'expose plus haut et les constatations cliniques dont j'ai parlé m'ont amené à me demander s'il ne serait pas intéressant de tenter par l'adjonction au milieu intérieur de phosphate bisodique, de ramener à leur degré de dilution normal comme *in vitro* les cellules de l'organisme lorsqu'elles se trouvent gélifiées sous l'action d'une quelconque des causes énumérées plus haut, en particulier sous l'action des produits microbiens.

J'ai, dans ce but, entrepris quelques expériences qui ont consisté à injecter ou à faire ingérer, suivant le cas, du $\text{PO}_4 \text{HNa}^2$ à des cobayes et à des lapins après les avoir soumis à l'action de divers microbes, de manière à voir si l'action de ce sel, constatée

in vitro, se trouvait aussi réalisée *in vivo*.

J'ai obtenu les résultats ci-après :

Expériences sur lapins et cobayes

I. Injection de culture pure de bactériémie charbonneuse provenant du laboratoire de l'Ecole du Service de Santé Militaire sous la peau de l'abdomen chez 3 lapins et 6 cobayes

Lapin 1 et cobayes 1, 2 et 3 sont conservés comme témoins.

Lapins 2 et 3, cobayes 4, 5 et 6 sont traités par injections de $\text{PO}^4 \text{HNa}^2$ à 1,5 ‰. Ces injections se font sous-cutanées à raison de 2 cc. par jour chez les cobayes et de 10, chez les lapins. En outre, le premier jour, il est injecté 20 cc. de $\text{PO}^4 \text{HNa}^2$ à 1,5 ‰ intraveineux chez les lapins.

Les deux premiers cobayes témoins meurent au bout de 29 h., le troisième au bout de 48 heures.

Les cobayes traités meurent au bout de 45, 47 et 50 heures.

Le lapin témoin meurt au bout de 30 heures.

Les lapins traités meurent au bout de 68 et 69 heures.

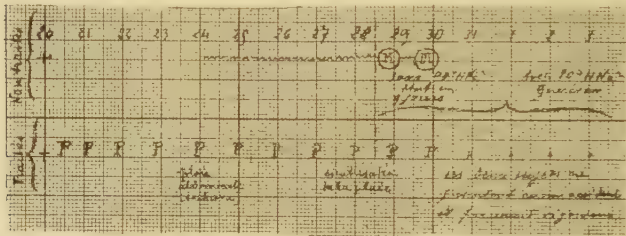
Les rapports-horaires sont figurés sur le tableau ci-contre :

Le signe + indique l'injection de culture, P celle de phosphate, * l'ingestion de ce même sel, M la mort d'un cobaye, L celle d'un lapin.



II. Ingestion par cobaye de 10 cc. de culture pure de colibacille (1). Chez les témoins on ne fait rien, chez les autres cobayes on pratique des injections de $\text{PO}^4 \text{HNa}^2$ comme précédemment et, en outre, ingestion de 10 cc. par jour de la même solution.

Le tableau ci-dessous montre, de la même façon que par l'expérience précédente, la marche des phénomènes.



Le signe ~~~~~ indique inappétence, frisson, prostration; le signe + marque l'ingestion de culture, P l'ingestion de phosphate: M la mort.

III. Injection de streptocoque (2) intraveineux chez le cobaye. Traitement par injection et ingestion comme ci-dessus.

Résultats :

Deux cobayes injectés et laissés sans aucun traitement meurent en 43 et 46 heures.

Deux cobayes injectés puis traités par $\text{PO}^5 \text{HNa}^2$ guérissent entièrement (en bonne santé encore trois semaines après).

(1-2) Toutes les cultures proviennent du laboratoire de l'Ecole du Service de Santé Militaire.

CONCLUSIONS

De ces recherches expérimentales il résulte que :

1° L'ultramicroscope caractérise le protoplasma des cellules animales vivantes comme un hydrosol, c'est-à-dire comme une pseudosolution dans laquelle des grains sont isolés et mobiles ;

2° L'ultramicroscope montre que les altérations du protoplasma aboutissant à sa mort sont de deux ordres :

A) Hydrogélification, c'est-à-dire immobilisation et groupement des grains (fait déjà noté par Gaidukov) ;

B) Surdilution de l'hydrosol protoplasmatique, c'est-à-dire augmentation de l'intervalle normal entre les grains ;

3° Les agents capables de produire les altérations du premier ordre sont les acides, les sels, les déshydratants, les alcaloïdes, les produits microbiens, la chaleur au delà de $+ 44^{\circ}$;

Ceux qui sont capables de produire les altérations du second ordre sont les alcalins et les hydratants ;

Ces agents étaient déjà connus, mais l'ultramicroscope m'a permis de signaler le mécanisme de leur action difficile à mettre en évidence avec le microscope ordinaire pour des doses très faibles, comme celles qui agissent en clinique ;

Avec plus de détails on peut dire que :

4° La membrane plasmatique se comporte comme le protoplasma, elle est gélifiée ou surdiluée dans les mêmes conditions physiques et cliniques ;

5° De + 20° à + 44° la chaleur accélère les mouvements des grains, au contraire, au delà de + 44° elle les arrête ;

6° La concentration en chlorure de sodium optima pour maintenir l'aspect ultramicroscopique normal du protoplasma est environ 6 ‰ ;

7° Après désagrégation, les grains des cellules gélifiées perdent leur uniformité de caractères et offrent ceux qui optiquement caractérisent diverses espèces albuminoïdes libres en pseudo solution ;

8° L'activité du mouvement des grains est en raison directe de l'alcalinité du milieu baignant la cellule, en raison inverse de sa concentration saline. La concentration alcaline optima est 1,50 ‰ de phosphate bisodique.

Des recherches cliniques il résulte que :

1° Chez les sujets présentant une mauvaise élimination urinaire, le chlorure de sodium retenu, si l'on n'a pas soin de soumettre ces malades à un régime déchloruré, provoquera une gélification cellulaire, même lorsque la surcharge chlorurée dans le sang sera tellement faible que l'on ne saurait faire intervenir les phénomènes de dissolution pure et simple des globulines, phénomènes seuls connus avant ces recherches ;

2° Le phosphate bisodique injecté dans les vaisseaux ou sous la peau, ou même simplement ingéré, chez des sujets dont le milieu intérieur contient des éléments tendant à gélifier leurs cellules, s'oppose à l'action de ces agents gélifiants aussi bien *in vivo* que *in vitro*.

Vu :

LE PRÉSIDENT DE LA THÈSE,
TEISSIER.

Vu :

LE DOYEN,
L. HUGOUNENQ.

Vu et permis d'imprimer :

Lyon, le 17 novembre 1910.

LE RECTEUR,
PRÉSIDENT DU CONSEIL DE L'UNIVERSITÉ,
P. JOUBIN.

INDEX BIBLIOGRAPHIQUE

(Les lettres C. R. signifient consulté d'après référence de X. — Suit le nom d'auteur)

1. Aggazzotti (A). — Osservazioni ultramicroscopiche sui processi fermentativi. 1907. Zeitschr. f. Algem. Physiol. — Bd. VII, p. 862.
2. Achard. — Rôle du sel en thérapeutique. Masson et C^e. Paris, 1905.
3. Arnozan (X). — Précis de thérapeutique, O. Doin. Paris, 1907.
4. Berdal (H.). — Nouveaux éléments d'histologie normale, à l'usage des étudiants en médecine, Maloine. Paris, 1899.
5. Bouquet de la Grye. — Sur la densité et la chloruration de l'eau de mer, puisée à bord du Travailleur en 1881, 1882.
6. Branca. — Histologie. Baillière et fils. Paris, 1906.
7. Celse. — Traité de la médecine (traduction française).
8. Commandon. — L'ultramicroscope et la cinématographie, Presse médicale, n° 93, p. 841, 1909.
9. Cotton et Mouton. — Les ultramicroscopes, les objets ultramicroscopiques. Masson, Paris, 1907.
10. Courmont (P.). — Précis de Pathologie générale. O. Doin, Paris, 1907.
11. Davis (D.-J.). — C. R. Gaidukov. Ultramicroscopic observations on cerebrospinal fluid and blood, Trans. Chicago Path. Soc. T. V. S. F., 7 nov. 1904.
12. Donné. — Cours de microscopie. C. R., Branca, 1843.
13. Dieulafoy. — Traité de Pathologie interne, Paris, 190.
14. Dubois (R.). — Article « Hydratation » du dictionnaire de Physiologie de Richet, 1909.
15. — Leçons de Physiologie générale comparée, Carré et Naud. Paris, 1898.
- 15 bis. Duclaux. — Diabète hyperchlorurique. Thèse de Lyon, 1908.
16. Duclaux. — Traité de Microbiologie. Masson et C^e, Paris, 1899.
17. Faucheron. — Précis de Botanique, Ch. Béranger, Paris, 1903.
18. Favre. — Amœboïsme et Phagocytose. Thèse de Lyon, 1904.
19. Fernet. — Précis de Physique.
20. Gaidukov. — Dunkelfeld beleuchtung und ultramicroscopie in der Biologie und in der Medizin g. Fischer. Jéva, 1910.

21. Gaidukov. — C. R. Über die Ultramicroscopischen Eigenschaften der Protoplasten. Bio. Deutsch. Biton. ges. Bd XXIV, S. 192, 1906.
22. Garnier. — C. R. Quinton. Encyclopédie chimique Fremy. Chimie des liquides et tissus de l'organisme, 1873.
23. Gastou. — L'ultramicroscope dans le diagnostic clinique et les recherches de laboratoire. Baillière et fils, Paris, 1910.
24. Gatin Gruzewska (M^{me}) et Biltz. — Ultramicroscopische Beobachtungen an Lösungen reinen Glycogens, Arch. gen. Physiol. Bd. CV, S. 115, 1904.
25. — Mayer et Schœffer. Sur la structure ultramicroscopique des empois d'amidon et de leurs constituants. C. R. Soc. Biolog. T. LXIV, p. 559, 1908.
26. Gaubert. — Minéralogie. Emile Degraive, Paris (?).
27. Gautier (A.). — Leçons de chimie biologique normale et pathologique. Masson, Paris, 1897.
28. Geoghegan. — C. R. Quinton in Garnier, p. 555, 1893, et A. Gautier, p. 316. C. R. Quinton, 1897.
29. Gorup Besanez. — Chimie physiologique. Traduction française. Schlagdenkaufen. Dunod, Paris, 1880.
30. Gerlach. — Traité d'Histologie. C. R., Branca, 1843.
31. Hedor. — Précis de Physiologie. O. Doin, Paris.
32. Henle. — Anatomie générale. C. R., Branca, 1841.
33. Hugounenq. — Chimie physiologique et pathologique. O. Doin, Paris, 1903.
34. Jodin (V.). — Cité par Quinton, 1888.
35. Kiefer. — Cité par Favre (?).
36. De Lapparent. — Abrégé de Géologie. Masson, Paris, 1895.
37. — — Traité de géologie. Masson, Paris, 1900.
38. Le Dantec. — La matière vivante. Masson, Paris, 1895.
39. — — La stabilité de la vie. Alcan, Paris, 1910.
40. Leydig. — Cité par Branca, 1856.
41. Læwenkœk. — Cité par Branca (?).
42. Mayer (A.). — Etudes ultramicroscopiques sur les colloïdes organiques, les globulines et le plasma sanguin. C. R., Soc. Biol. LXIII, p. 42, 184, 553, 621, 658. 1907.
- 42 bis. Mayer (A.) et Schœffer. — De la structure des sols. Contribution à l'étude des propriétés du protoplasma animal et des corps en solution. C. R. Soc. Biol. IXIV, p. 321, 1908.

43. Miorcec. — Etude comparative de quelques procédés d'exploration renale. Thèse de Lyon, 1902.
44. Michaelis. — Ultramikroskopische Untersuchungen Deutsches Uad. Woch., n° 1253, 1901.
- 44 bis. Morel (A). — Précis de technique chimique (ultramicroscopie, p. 81), 1908.
- 44 ter. Morel (A). — In Livre Jubilaire du Pr Teissier, 1910.
45. Lemanissier. — Thèse de Paris, 1905.
46. Oidtmann. — In A. Gautier, p. 325. C. R. Quinton, 1897.
- 46 bis. — — In Gorup Besancz, p. 224. C. R. Quinton, 1880.
47. Peligot. — C. R. Quinton. Sur la répartition de la potasse et de la soude dans les végétaux. C. R. 65, 729-740. 1867.
48. Quinton (R.). — L'eau de mer milieu organique. Masson, Paris, 1904.
- 48 bis. Quinton (R.). — C. R. Le globule rouge nucléé se comporte à la façon de la cellule végétale, au point de vue de l'osmose, vis-à-vis de l'urée en solution, 1901.
- 38 ter. Quinton (R.). — C. R. 132 à 432. Loi générale de constance originelle du milieu vital des cellules. Revue des idées, 1, 29, 48, 1904.
49. Rachlmann. — Ueber ultramikroskopische untersuchen von glycogen Albuminsubstanzen und Bacterien. Berlen, Klein Wochen, a, n° 8, 512, 1904.
50. Raulin. — Etudes cliniques sur la végétation. Thèse de Paris. Masson, 1870.
- 50 bis. Raynaud. — La chlorurie dans les néphrites. Thèse de Lyon.
- 50 ter. Renaut. — Traité d'Histologie pratique. Paris 1889.
51. Robin. — La Terre. Larousse, Paris, 1903.
52. Roger. — Introduction à la médecine. Masson, Paris, 1908.
53. Russo et Mouriquand. — Caractères ultramikroskopiques de quelques laits. Soc. Méd. Hôp. Lyon. 1910.
54. Russo. — Conditions de vie du protoplasma Arch. internat. physiol., sept. 1909.
55. Russo. — Rapport entre l'activité interne des leucocytes et la résistance de l'organisme. Soc. Méd. Hôp. Lyon, 1910.
56. Russo. — Etude à l'éclairage latéral sur fond noir du leucocyte humain etde ses réactions au NaCl., Soc. Méd. Hôp. de Lyon, 1910.

57. Russo. — Recherches ultramicroscopiques sur le protoplasma (Journal de physiologie et de pathologie générale), 1910.
58. Schœfer. — (V. Gatin Gruzewsta).
59. Schleiden. — In Archives de Müller. Cité par Branca, 1838.
60. Schrader. — Atlas de Géographie. Hachette, Paris.
61. Schwann. — Recherches microscopiques sur la concordance de structure et de développement des animaux et des plantes. Cité par Branca, 1839.
62. Siedentopf. — C. R. Gaidukov. On the redering visible of ultramicroscopic particles and of ultramicroscopic bactéries. Journ. Roy-Mirosc. Soc., p. 573-578, 1903.
63. Siedentoph et Zsigsmundy. — Über die größenbestimmung ultramicroskopischen Teilchen, 1903.
64. Siedentopf et Zsigismundy. — C. R. Gaidukov. Dunkelfelp beleuchlung und ultramicroscopie. Zeistchr. Wissen-Mikroskop. Bd. XXIV, p. 13-20, 1907.
65. Teissier J. — Des albuminuries acéto-solubles. Soc. Méd. Hôp. de Lyon, 19 déc. 1905.
66. Teissier et Courmont (J.). — Elimination des chlorures et perméabilité rénale dans la néphrite interstitielle. — Diabète insipide hyperchlorurique, 26 avril 1904.
67. Testut. — Anatomie humaine. O. Doin, Paris 1904.
68. Viault et Jolyet. — Traité de physiologie humaine. O. Doin, Paris 1903.
69. Virchow. — Pathologie cellulaire. Cité par Branca (?).
70. Widal et Javal. — La cure de déchloruration. Son action sur l'œdème, sur l'hydratation et sur l'albuminurie à certaines périodes de la néphrite épithéliale. Bull. Soc. Méd. Hôp. Paris 1903.
71. — Les variations de la perméabilité du rein par le Chlorure de sodium au cours du mal de Bright. Soc. Biol. 1531, 1903.
72. Widal et Lemièrre. — Pathogénie de certains œdèmes brightiques. Action du Chlorure de sodium ingéré. Bull. Soc. Méd. Hôp. Paris, 1903.
73. Zsigsmundy. — Zur Erkenntniss der kolloide. Gustav. Fischer — Iena — CR. Gaidukov, 1903.

